

**CONTRIBUTION
A L'ÉTUDE THÉRAPEUTIQUE
DE LA CHLORPROMAZINE
(LARGACTIL)
EN MÉDECINE INFANTILE**

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 9 Juillet 1954

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Roger MARCAKIS

Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon

Né le 3 Août 1923, à LYON (Rhône)



LYON

BOSC Frères

Imprimeurs-Éditeurs

42, quai Gailleton, 42

1954



Digitized by the Internet Archive
in 2026

CONTRIBUTION A L'ETUDE THERAPEUTIQUE
DE LA CHLORPROMAZINE (LARGACTIL)
EN MEDECINE INFANTILE

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1953-1954. — N° 176

**CONTRIBUTION
A L'ÉTUDE THÉRAPEUTIQUE
DE LA CHLORPROMAZINE
(LARGACTIL)
EN MÉDECINE INFANTILE**

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 9 Juillet 1954

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Roger MARCAKIS

Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon

Né le 3 Août 1925, à LYON (Rhône)



LYON

BOSC Frères

Imprimeurs-Éditeurs

42, quai Gailleton, 42

1954

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire
Doyen,
Assesseur,

M. J. LEPINE.
M. HERMANN.
M. GATE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. NICOLAS, COLLET, CLUZET, BERARD, GUIART.
PIERY, CADE, PATEL, FAVRE, LEPINE, SAVY, TRILLAT, LERICHE, MOURIQUAND

PROFESSEURS

Clinique médicale A
Clinique médicale B
Clinique chirurgicale A
Clinique chirurgicale B
Clinique médicale infantile et hygiène du 1^{er} âge
Clinique ophtalmologique
Clinique d'oto-rhino-laryngologie
Clinique urologique
Clinique et prophylaxie de la tuberculose
Clinique dermatologique et syphiligraphique
Clinique neuro-psychiatrique et Hygiène mentale
Clinique des maladies infectieuses et bactériologie
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie
Clinique gynécologique
Clinique obstétricale
Clinique stomatologique
Histologie
Pharmacie et Pharmacologie
Botanique et Cryptogamie
Physiologie
Anatomie pathologique
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie

MM. FROMENT
P. RAVAUULT
SANTY.
WERTHEIMER.
BERNHEIM.
BONNET.
REBATTU.
CIBERT.
DUFOURT.
GATE.
DECHAUME.
SEDALLIAN.
GUILLEMINET.
POLLOSSON.
PIGEAUD.
DUCLOS.
NOEL
LEULIER.
NETIEN.
HERMANN.
MARTIN J.-F.
PONTHUS.
(détaché à Beyrouth)
MAZEL.
GARIN.
ROCHET.
CHAMBON.
JOSSEBRAND.
DELORE.
GABRIELLE.
CROIZAT.
ENSELME.
MALLET-GUY.
JOURDAN.
REVOL.
BOURRET.
LEVRAT.
SOHIER.
BERTRAND.

Médecine du travail
Parasitologie et Pathologie exotique
Thérapeutique chirurgicale et Chirurgie opératoire
Chimie organique et Toxicologie
Pathologie générale et expérimentale
Hydrologie thérapeutique et Climatologie
Anatomie
Pathologie interne
Chimie biologique et médicale
Pathologie chirurgicale
Biologie médicale
Pharmacie galénique
Médecine légale et Déontologie
Thérapeutique
Hygiène
Propédeutique chirurgicale



PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique..... M. BANSILLON.

Pharmacie et Pharmacologie	DREVN.	Chimie organique et Toxicologie	BADINAND
----------------------------------	--------	---------------------------------------	----------

MAITRES DE CONFERENCES — AGREGES

Physique biologique	BERGER.	Parasitologie.....	ROMAN.
Parasitologie	COUDERT.	Histologie	TUSQUES.
Physiologie	CHATONNET.	Chimie biologique	R. CREYSSEL.
Physiologie	CIER.	Bactériologie	BERTOYE.

AGREGES EN EXERCICE

MM.		MM.	
Pathologie médicale	BRUN.	Obstétrique	MAGNIN
Pathologie médicale	M. GIRARD.	Obstétrique	MATHIEU.
Pathologie médicale	P. GIRARD.	Anatomie pathologique ..	GUICHARD
Pathologie médicale	JEUNE.	Orthopédie	MARION.
Pathologie médicale	VACHON.	Anatomie	LATARJET
Pathologie médicale	GALY.	Neuro-chirurgie	LECUIRE.
Pathologie médicale	GONIN.	Oto-rhino-laryngologie ...	MAYOUX.
Pathologie chirurgicale ..	BERARD.	Ophtalmologie	PAUFIQUE
Pathologie chirurgicale ..	DARGENT.	Urologie	PERRIN.
Pathologie chirurgicale ..	DESJACQUES.	Dermato-syphiligraphie ..	THIERS.
Pathologie chirurgicale ..	LABRY.	Médecine légale et Médecine du Travail	ROCHE.
Pathologie chirurgicale ..	MANSUY.		
Pathologie chirurgicale ..	TRILLAT.		
Pathologie chirurgicale ..	GUILLET.		
Obstétrique	BROCHIER.		

CHARGES DES FONCTIONS D'AGREGÉ

Hygiène BENAZET.

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : M. BERNHEIM ; Assesseurs : MM. CROIZAT

LEVRAT et CIER

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A MON PERE

Il nous a orienté dans la profession médicale. La considérant comme un véritable sacerdoce, il nous a donné l'exemple du dévouement le plus absolu, de la conscience la plus droite. Qu'il nous soit donné de pouvoir l'imiter.

A MA MERE

Elle nous a entouré de toute son affection et de sa tendresse. Qu'elle trouve ici l'expression de notre reconnaissance pour tous ses sacrifices.

A MA GRAND-MERE

Avec le témoignage de notre profonde affection.

A MA FEMME

Nous lui dédions ce travail auquel elle a participé de par son aide morale et matérielle.

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MES BEAUX-PARENTS

Que ce travail soit pour eux le gage modeste de notre attachement et de notre reconnaissance.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur M. BERNHEIM

Il nous a accueilli avec bienveillance dans son service.

Son enseignement clair et précis nous a initié à la médecine infantile et nous l'a fait aimer. Son esprit scientifique nous a séduit.

Il a bien voulu nous confier le sujet de ce travail.

Qu'il nous permette de lui exprimer ici l'expression de notre gratitude et de notre respectueuse admiration.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY :

Monsieur le Professeur CROIZAT

Le semestre que nous avons passé dans son service fut l'un des meilleurs grâce aux charmes de son enseignement.

Ses qualités de clinicien, la clarté de ses conceptions dans une spécialité qui nous paraissait difficile, la simplicité des rapports qu'il sait entretenir avec ses élèves ont suscité en nous, non seulement de l'admiration, mais un attachement respectueux et profond.

Monsieur le Professeur LEVRAT

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous fait en acceptant d'être notre juge.

Nous avons passé deux semestres son service car il reste toujours à apprendre auprès d'un maître tel que lui.

Nous ne saurions mieux lui marquer notre gratitude qu'en restant digne de l'intérêt qu'il nous a témoigné en toutes circonstances.

Monsieur le Professeur Agrégé CIER

Nous avons admiré l'élégante clarté et le dynamisme de son enseignement.

Nous tenons à le remercier de son accueil et des conseils qu'il a bien voulu nous donner pour ce travail.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Docteur PLAUCHU

Monsieur le Docteur LAGEZE

Monsieur le Docteur PALIARD

Externat :

Monsieur le Professeur Agrégé DESJACQUES

Monsieur le Professeur Agrégé CLAVEL

Monsieur le Professeur WERTHEIMER

Monsieur le Professeur Agrégé THIERS

Monsieur le Professeur CROIZAT

Monsieur le Professeur LEVRAT

Post-Externat :

Monsieur le Professeur FROMENT

Monsieur le Docteur GONIN

Monsieur le Professeur LEVRAT

Monsieur le Professeur Agrégé P.-F. GIRARD

Monsieur le Professeur BERNHEIM

Internat de l'Assistance à l'Enfance :

Monsieur le Professeur PIGEAUD

En le remerciant de la compréhension et de la bienveillance qu'il nous a toujours témoignées.

Monsieur le Docteur BOULEZ

Deux années passées auprès de lui nous ont permis d'apprécier ses vastes connaissances qui débordent le cadre de sa spécialité. Il nous a fait profiter de son expérience des problèmes humains et sociaux. Qu'il trouve ici le témoignage de notre respectueux attachement.

A Monsieur le Docteur MICHEL

A Monsieur le Docteur CHOSSEGROS

A Monsieur le Docteur FRANÇOIS

Nous le remercions vivement de l'aide qu'il a accepté de nous apporter dans ce travail et de la sympathie qu'il nous a toujours témoignée. Nous espérons pouvoir encore profiter de ses conseils et de ses vastes connaissances scientifiques.

A Monsieur le Docteur PELLERAT

Nous avons été profondément touché par sa compréhension et la spontanéité de son accueil. Nous le remercions de l'intérêt qu'il nous a porté et le prions de trouver ici l'expression de toute notre reconnaissance.

A Monsieur le Professeur NOEL

A Monsieur le Professeur SOHIER

A Monsieur le Docteur MONNET

A Monsieur le Docteur REQUET

En les remerciant de l'aide qu'ils ont bien voulu nous apporter dans ce travail.

A NOS CONFERENCIERS D'EXTERNAT ET D'INTERNAT

A NOS AMIS

A NOS CAMARADES

Ἄλθετο χεῖρ, ὀδύναι δέ κατηπιόντο βαρεῖαι.

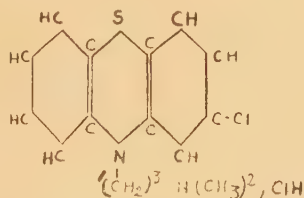
« La main se guérissait et les douleurs aiguës se calmaient. »

HOMÈRE, Iliade, Chant V.

INTRODUCTION

L'évolution parallèle de la chimiothérapie et de la physiologie a abouti ces dernières années à la notion de « ganglioplégique ». Cette dénomination se révéla par la suite trop étroite devant l'étendue d'action de certains corps et l'on fut amené à créer le terme de « neuroplégique », encore qu'il faille le comprendre dans sa signification la plus large. Ce cadre plus vaste, englobant à la fois le système nerveux central, périphérique et le système nerveux végétatif, semble convenir beaucoup mieux à de nombreux médicaments tel celui que nous étudierons: le 4560 R.P. ou Chlorpromazine spécialisée sous le nom de Largactil.

Découvert en 1951 par Charpentier, étudié et mis au point par Mme Courvoisier, Mlle Kolsky, MM. Fournel, Ducrot, et Koetchet, il s'agit d'une amine dérivée de la phénothiazine répondant à la formule suivante :



L'étude pharmacodynamique du produit par les auteurs précités se révéla rapidement féconde. A la suite des travaux de Lacomme, Laborit, Chabrun, Boreau et David sur l'hibernation en thérapeutique néo-natale, l'utilisation de la chlorpromazine s'étendit en Pédiatrie. L'état d'immaturation du système nerveux, chez le nourrisson, la labilité de ses réactions neuro-végétatives, la pathologie particulière à la première et à la seconde enfance justifient une étude séparée de ce neuroplégique en thérapeutique infantile. C'est l'objet de ce travail.

CHAPITRE PREMIER

Parmi les propriétés physiques du 4560 R.P. nous retiendrons sa grande solubilité dans l'eau et les liquides physiologiques, l'acidité légère de sa solution aqueuse.

Nous rappellerons les propriétés pharmacodynamiques de la chlorpromazine en insistant plus particulièrement sur leur incidence thérapeutique et en limitant ce rappel aux activités utilisées en pédiatrie.

Il est difficile d'adopter une classification physiologique de ces propriétés car suivant les auteurs le mode d'action du 4560 R.P. reste discuté. Nous décrirons donc simplement les différents effets du produit pour discuter ensuite de leur cause.

ETUDE PHARMACODYNAMIQUE

1) ACTION HYPOTHERMISANTE ET ANTIPYRÉTIQUE.

Chez le chien et la souris la chute thermique est constante après administration de 4560 R.P. à la dose de 2 mgr./kg. de poids. Lorsqu'on utilise la voie parentérale, l'hypothermie débute en moyenne une heure après l'injection et dure au delà de la 6^e heure. Cette activité n'est pas proportionnelle à la dose entre 0,5 et 2 mgr./kg. Avec 50 mgr./kg., la baisse thermique est légèrement supérieure. La voie orale, chez le chien, permet d'obtenir une hypothermie aussi rapide mais sensiblement la même entre 0,5 et 20 mgr./kg. de poids.

Chez le lapin, l'injection de Dmelcos provoque de façon régulière une hyperthermie sur laquelle le 4560 R.P. a une action à la fois préventive et curative. On obtient même une certaine hypothermie. L'expérimentation montre enfin que

l'activité hypothermisante et antipyrétique de la chlorpromazine est supérieure à celle du pyramidon.

2) ACTION SUR LA THERMORÉGULATION ET LE MÉTABOLISME.

Chez le rat la chlorpromazine inhibe la thermogénèse et l'adaptation au froid ne se fait plus. Cette réaction est identique chez l'animal surrénalectomisé sans que, cependant, on puisse conclure à une équivalence entre l'effet du largactil et celui de la surrénalectomie ; tout au plus peut-on parler de parallélisme d'action sur la thermorégulation et le métabolisme.

La consommation d'oxygène diminue sous l'influence du 4560 R.P. chez le rat. Cette action est la conséquence soit de la narcose des animaux soit d'une diminution de la respiration tissulaire.

C. Jaulmes, J. Delga et S. Richard ont étudié la consommation d'oxygène chez le chien hiberné ayant reçu du 4560 R.P. L'intoxication cyanhydrique par le cyanure de potassium est, dans ces conditions, considérablement ralentie ; ce qui semble prouver la diminution des besoins en oxygène des tissus. Cependant, pour G. Tardieu, ces faits sont insuffisamment prouvés et le 4560 R.P. n'agirait que par vaso-dilatation périphérique et augmentation de la thermolyse. Quoi qu'il en soit il semble que la diminution de la consommation d'oxygène constatée par S. Courvoisier sur des coupes de tissu cérébral, puisse se rapprocher de l'activité « narcobiotique » du médicament décrite par Ph. Decourt « dans toute l'étendue de la matière vivante ». Nous reviendrons d'ailleurs sur ce sujet en étudiant les mécanismes d'action du produit.

Cheymol et C. Levassort, mesurant la résistance à l'hypoxie en caisson chez le rat et le cobaye, constatent que les animaux ayant reçu du 4560 R.P. sont deux fois plus sensibles à l'hypoxie. Pour ces auteurs, ce résultat s'explique par la dépression du centre respiratoire qui devient beaucoup moins sensible à l'action du CO_2 .

Cliniquement enfin de nombreux auteurs ont signalé un abaissement du métabolisme de base. Cet effet a cependant été contesté par G. Tardieu et Ph. Decourt.

3) ACTION ANTIÉMÉTIQUE.

Le 4560 R.P. inhibe expérimentalement chez le chien les vomissements provoqués par l'apomorphine. A la dose de 2 mgr./kg. la protection exercée par le médicament est totale.

Cette activité extrêmement puissante ne porte que sur les vomissements d'origine centrale.

4) ACTION HYPNOTIQUE ET SÉDATIVE.

A dose élevée et même moyenne le Largactil provoque une somnolence et une semi-anesthésie des animaux en expérience. Mais cet effet varie suivant les espèces. Ph. Decourt et M. Brunaud n'ont pu entraîner le sommeil chez le cobaye avec des doses submortelles de 200 mgr./kg.

Selon cet auteur, chez l'homme, la motricité n'est pas affectée, les impressions sensorielles et sensitives ne sont nullement supprimées, ni même diminuées ; la pensée n'est pas entravée car le sujet répond aux questions et ce, à des doses moyennes. Delay et Deniker ont décrit l'état particulier d'obnubilation et d'indifférence dans lequel étaient plongés leurs malades pendant une cure prolongée de Largactil. De plus, il existe au début du traitement un effet hypnotique qui disparaît au deuxième ou troisième jours pour faire place à l'état précité.

A fortes doses, le Largactil peut provoquer l'hypnose et H. Terzian a montré que ce sommeil est, du point de vue électroencephalographique, absolument identique au sommeil physiologique profond. Une incitation inhabituelle suffit à réveiller le malade chez qui on pratique une cure de sommeil « induit » par le 4560 R.P.

Mais, indépendamment de cette action sédative et hypnotique propre, qui, comme nous l'avons vu, est très particulière, le Largactil possède un effet potentialisateur qui s'étend à tous les agents chimiques, ayant une activité sur les centres nerveux ; qu'il s'agisse des anesthésiques généraux, des barbituriques, des hypnotiques, des analgésiques, des curarisants, de l'alcool.

La potentialisation n'affecte pas les médicaments à point d'impact médullaire ou périphérique. Les convulsions dues à la strychnine, par exemple, ne sont pas modifiées par l'injection de 4560 R.P. Il faudra donc, en pratique médicale, surveiller les

associations d'autres médicaments à une cure de Largactil de façon à éviter les troubles dus à une potentialisation non contrôlée.

5) ACTION SUR LES REFLEXES CONDITIONNELS.

A la dose de 0,5 à 1 mgr./kg., le le Largactil inhibe le réflexe conditionnel expérimental créé chez le rat. Cet effet est commun à toutes les amines dérivées de la phénothiazine. Mais le 4560 R.P. se place parmi les produits les plus actifs.

6) ACTION SUR LE SYSTÈME NERVEUX VÉGÉTATIF.

a) *Sympathique*

C'est une des propriétés pharmacodynamiques les plus certaines que l'influence du Largactil sur les voies adrénergiques du système autonome. Il inverse expérimentalement, les effets de l'adrénaline, en protégeant l'animal contre la poussée hypertensive adrénalinique, en déprimant le réflexe vaso-presseur d'origine sino-carotidienne, en diminuant l'effet de l'excitation du bout central du vague.

L'administration de 1 mgr./kg. de 4560 R.P. protège la souris contre 6 doses mortelles d'adrénaline. Cette activité sympatholytique porte également sur la vasoconstriction locale et les effets excitomoteurs du système nerveux autonome. Seul l'effet hyperglycémiant de l'adrénaline n'est pas modifié. Ces propriétés étudiées en 1953 par S. Courvoisier et ses collaborateurs, ont été depuis confirmées par de nombreux auteurs. Nous verrons au chapitre suivant l'explication de ces phénomènes, qui a été donnée par Ph. Decourt.

b) *Para sympathique*

Le Largactil administré par voie veineuse diminue et annule même, à forte dose la réponse cardiaque à l'excitation du bout périphérique du vague.

La réponse cardiomodératrice et hypotensive à l'injection d'acétylcholine est modifiée dans les mêmes conditions. Mais cette action est faible si on la compare à l'effet d'inversion sur l'adrénaline. Signalons enfin une légère inhibition de l'activité pseudocholinestérasique du sérum de cheval in vitro.

7) ACTION SUR LE SYSTÈME CARDIO-VASCULAIRE.

La pression artérielle est légèrement diminuée après injection de Largactil. Cette baisse est d'ailleurs transitoire comme l'ont montré les expériences pratiquées chez le chien chloralosé et, chez l'homme, l'étude biologique de la cure de sommeil.

Le rythme cardiaque n'est pas modifié par de faibles doses mais reste extrêmement labile à doses moyennes. Seules, les doses fortes et léthales provoquent des altérations électrocardiographiques avec au maximum bloc de branche et fibrillation auriculaire prémortelle.

Comme le laissait prévoir son effet sur la tension artérielle, le Largactil provoque expérimentalement une vaso-dilatation périphérique légère. L'observation clinique confirme ces données et montre qu'il s'agit en réalité d'une vasoplégie pouvant entraîner des accidents d'hypotension orthostatique.

La perméabilité capillaire est diminuée par le Largactil. La protection que le produit exerce contre l'œdème expérimental, l'étude de la diffusion du bleu Trypan chez le rat et le lapin, confirment cette activité.

Meidinger et Mlle Kolsky ont provoqué des gelures expérimentales par le chlorure d'éthyle chez l'animal. Ces auteurs ont pu constater que la chlorpromazine n'agit pas sur les phénomènes précoces comme les antihistaminiques, mais atténue les phénomènes tardifs (escharres) liés à l'endartérite oblitérante.

8) ACTION SUR L'APPAREIL RÉNAL ET LA DIURÈSE.

S. Courvoisier constate une légère augmentation de la diurèse chez le rat après injection de forte dose (10 mgr./kg.) de 4560 R.P.

Chez le chien le même auteur note, après un mois de traitement par voie hypodermique et à faible dose (2 mgr./kg.) une dilatation des tubes contournés et des glomérules à l'examen histologique. Aucune modification n'a été constatée si le produit est administré per os.

Cliniquement on constate une polyurie fréquente chez les malades en cure de sommeil, polyurie qui n'est pas en contradiction avec la rétention d'urine due à l'action du produit sur le sphincter et la musculature vésicale.

Pour Ph. Decourt, les « sympathicolytiques » auxquels s'apparente la chlorpromazine possèdent tous une action anti-diurétique d'origine centrale. On voit donc que l'expérimentation et la clinique infirment, dans ce cas particulier, la théorie de cet auteur.

Delay et Deniker ont signalé chez leurs malades, une augmentation de l'azotémie. A. Gambs n'a pas retrouvé cet effet sur 7 malades et personnellement nous n'avons trouvé aucune modification sensible du taux de l'urée sanguine après injection de doses moyennes (2 mgr./kg. chez le nourrisson) de chlorpromazine.

Ces constatations nous ont amené à étudier l' :

9) ACTION SUR LES PROTÉINES DU SANG ET LA VITESSE DE SÉDIMENTATION.

MM. Lambert, Pougetoux et Barnaud, ont récemment publié à la Société de Neuro-Psychiatrie du Sud-Est, le résultat de leur expérimentation.

La vitesse de sédimentation est accélérée si l'on administre 200 mgr. de 4560 R.P. pro die, chez l'adulte et ce quelle que soit la voie utilisée. Cette accélération est maxima au huitième, dixième jour de traitement.

Dans les mêmes conditions expérimentales, la baisse du taux des protéines totales, serait constante et importante après deux semaines d'administration; les globulines diminuent moins que l'albumine. Ces résultats sont confirmés par l'électrophorèse sur papier.

10) ACTION SUR LES ÉLÉMENTS FIGURÉS DU SANG.

Le 4560 R.P. provoque une légère chute du nombre des globules rouges, par hémodilution, pour certains auteurs. Ces modifications n'ont pas été retrouvées par d'autres. Il en est de même pour l'abaissement du nombre des globules blancs. Un seul fait est constant, c'est l'abaissement du taux des éosinophiles retrouvé par de nombreux expérimentateurs.

A ces modifications des éléments figurés nous rattacherons l'action anticoagulante du 4560 R.P. qui ne se révèle qu'à des

doses de beaucoup supérieures à celles qui sont utilisées en clinique.

11) ACTION SUR LE SYSTÈME RESPIRATOIRE.

Le débit respiratoire est augmenté à faible dose chez le lapin. A forte dose on observe une apnée mortelle. Chez l'homme, à dose moyenne ou forte, la respiration est ample, régulièrement ralentie.

12) ACTION ANTIHISTAMINIQUE.

Elle est cent fois plus faible que celle de la prométhazine, c'est-à-dire pratiquement négligeable.

13) ACTION SUR LE TONUS MUSCULAIRE.

L'injection de forte dose 4560 R.P. provoque chez l'animal une hypotonie musculaire dont l'origine est très probablement centrale.

14) ACTION SUR LES TERMINAISONS NERVEUSES.

Le 4560 R.P. potentialise lorsqu'il est administré par voie générale une injection locale ou une instillation de procaine. L'anesthésie est plus poussée et de plus longue durée à dose égale de procaine si l'on prend soin d'injecter une dose moyenne de chlorpromazine par voie hypodermique trente minutes auparavant.

De plus le médicament possède une activité anesthésique locale propre. A la concentration de 0,1 % la tolérance locale est bonne, l'examen histologique ne montre aucune altération du nerf et la durée de l'anesthésie est de 6 à 24 heures. A des concentrations supérieures 0,5 à 1 %, on observe des altérations histologiques du nerf infiltré et le muscle est le siège d'escharrifications au bout de 8 jours.

15) ACTION SUR LE TRACTUS DIGESTIF.

Chez l'animal l'injection de fortes doses de 4560 R.P. diminue la sécrétion gastrique.

La ligature du pylore n'entraîne plus chez le rat la formation d'ulcère dans 40 % des cas.

L'activité spasmodique du produit étudiée *in vitro* et *in vivo* sur l'intestin grêle du lapin est certaine, mais inférieure à celle de l'atropine et des antispasmodiques de synthèse.

Cliniquement, les malades traités par le 4560 R.P. présentent une sécheresse de la bouche, constante avec l'état saburral, ce qui confirme l'action para-sympathicolytique du produit.

Lacomme signale chez le nouveau-né hiberné par le seul 4560 R.P. un météorisme abdominal survenant après 24 à 48 heures de traitement et nécessitant l'injection de prostigmine.

16) ACTION ANTI-CHOC.

J. Fournel a montré qu'à la dose de 2 mgr./kg., par voie veineuse, le 4560 R.P. protège le chien contre le choc hémorragique, cette activité se manifeste également sur le choc traumatique du rat à condition d'adopter une posologie faible ou moyenne.

CHAPITRE II

MODE D'ACTION

Nous entrons ici dans un domaine fort discuté et il faut le reconnaître, encore insuffisamment exploré malgré les nombreux travaux dont il a fait l'objet.

L'étude des différentes activités pharmacodynamiques permet déjà de préciser les points d'impact du produit.

L'action adrénalinolytique, avec même, inversion de l'effet de l'adrénaline est indiscutable. Elle explique la réponse hypotensive et vasoplégique à l'injection du médicament ; elle explique également les modifications de la respiration, de la sécrétion et de la motricité des voies digestives, peut-être même la polyurie.

B. et M.-P. Chauchard, étudiant la disparition des métachronoses réflexes sympathiques sous l'influence du Largacil, admettent « une action paralysante au niveau des centres sympathiques eux-mêmes », ainsi qu'une action centrale. Mais l'activité gangloplégique du médicament est actuellement fort discutée, et pour beaucoup d'auteurs, ne serait que l'expression de son effet adrénalinolytique.

Plus certaine semble l'action dépressive centrale à prédominance diencéphalique. Les centres thermo-régulateurs sont les plus sensibles au médicament. L'activité antiémétique relève de la même explication. Mais il n'est pas exclus d'admettre qu'une partie des effets attribués à l'inversion de l'adrénaline dépendent de cette action dépressive centrale. C'est ce que semblent prouver les expériences princeps de Pocidalo et Cathala, qui injectent 2 mgr./kg. de 4560 R.P. dans les ventricules latéraux de deux chiens, d'autres animaux témoins recevant du sérum physiologique. Ces auteurs voient alors apparaître les modifications cardiovasculaires, respiratoires, l'hypothermie, la narcose, l'atonie musculaire, que l'on constate,

beaucoup plus atténués d'ailleurs, si le produit est injecté par voie intra-musculaire. L'inversion de l'effet d'adrénaline introduite par voie veineuse, ne se produit pas ; ce qui prouve que le 4560 R.P. n'a pas diffusé sans le sang.

Enfin l'étude électro-encéphalographique de H. Terzian permet à cet auteur de conclure à une action de la chlorpromazine sur la substance réticulaire bulbo-méso-diencephalique, formation qui contrôle l'état de veille sensoriel, joue un rôle à la fois inhibiteur et stimulant dans le domaine moteur, préside enfin à l'action sympathique dans le domaine végétatif. Pour Lassner, le médicament provoquerait une « lobotomie pharmacodynamique » par coupure des synapses entre le cortex et le diencéphale.

L'action du médicament sur le cortex, reste jusqu'à maintenant plus discutable, seule la suppression des réflexes conditionnels démontrés par S. Courvoisier et les travaux de Chauchard, sur la chronaxie des cellules corticales du rat, permettent de l'admettre. Il semble cependant, qu'à la lumière des travaux récents des psychiatres suisses et français, cette position soit à revoir. En effet, depuis l'utilisation de très fortes doses, administrées soit *per os*, soit par voie intra-musculaire on assiste à de véritables transformations des malades psychiatriques que les doses moyennes et habituelles n'avaient pu atteindre.

MM. Peruzzo et Forni rapportent en faveur de ce point d'activité les résultats de leur expérimentation sur des coupes de tissus. Reprenant les travaux de S. Courvoisier, ils constatent que le 4560 R.P. diminue la consommation d'oxygène des coupes de cortex cérébral (méthode de Warburg), mais ne modifie en aucune façon les oxydations des tissus hépatiques et rénaux (110). Cette modification du métabolisme des cellules corticales est proportionnelle à la concentration du produit et réversible, disparaissant plus ou moins rapidement.

L'action hypnotique souvent légère et transitoire du médicament ne prouve pas son point d'activité cortical. Il en est de même de son action anti-convulsivante. Cette dernière, démontrée chez l'animal par S. Courvoisier, pour les convulsions d'origine centrale, est beaucoup plus inconstante chez

l'homme et chez l'enfant. La chlorpromazine n'agit pas sur les crises comitiales, mais calme l'état de mal épileptique. Comme nous le verrons dans l'étude clinique, elle apaise les convulsions du nourrisson dans certains cas et non dans d'autres. Il est difficile, en l'état actuel des choses, d'expliquer ces différences.

Mais Ph. Decourt, bien avant l'apparition du 4560 R.P. avait esquissé une théorie générale expliquant le mode d'action de certains médicaments dits « neuroplégiques ». Cette théorie renforcée peu à peu par de nombreux travaux est assez séduisante, car elle permet d'expliquer dans leur ensemble les différentes propriétés pharmacodynamiques de la chlorpromazine. Nous essaierons de la résumer sans trop modifier l'esprit dans lequel son auteur l'a conçue.

Les sympathicolytiques naturels ou synthétiques possèdent, on le sait depuis longtemps, un ensemble de propriétés communes qui sont : l'hypnose provoquée par leur injection dans le plancher du quatrième ventricule, la potentialisation des hypnotiques, l'action anti-émétique, anti-diurétique, hypothermisante, la potentialisation des anesthésiques locaux. Ces propriétés peuvent s'étendre aux antihistaminiques; les sympathicomimétiques, au contraire, possèdent une action excitatrice à la fois sur les cellules effectrices périphériques (post-ganglionnaires de l'ortho-sympathique) et sur l'activité psychique. En un mot sympathicomimétiques et sympathicolytiques ont de propriétés opposées tant à la périphérie qu'au niveau des centres de l'activité psychique. Il en est de même pour les antihistaminiques inhibant l'histamine à la périphérie et ayant un effet de type sympathicolytique sur les centres encéphaliques et ce, quelle que soit la série chimique à laquelle ils appartiennent. En recherchant un corps qui présente les propriétés centrales ou « neurergiques » des antihistaminiques sans avoir d'action sur les récepteurs on aboutit au 4560 R.P.

Mais ce corps possède une activité « parallèle » sur les centres nerveux et les cellules effectrices, il doit donc agir de la même façon sur toutes les cellules quelles que soient leur nature telle est l'action « narcobiotique » ou effet inhibiteur d'une substance sur l'activité vitale des êtres unicellulaires ou encore « engourdissement » (narcose) des êtres dépourvus de système nerveux.

Les corps possédant une activité « narcobiotique » :

« — déterminent une inhibition de l'activité vitale,

« — cette inhibition est réversible jusqu'à une certaine
« limite,

« — irréversible au delà,

« — elle peut être mise en évidence dans toute l'étendue
« de la matière vivante. »

Cette action « narcobiotique universelle » atteint toutes les cellules d'un être organisé quelles qu'elles soient, mais elle porte plus sur certaines régions de l'encéphale, que sur les autres tissus. Ces régions sont les « formations réticulaires » dont la structure comporte de nombreuses cellules à cylindraxe court, disposées en chaîne, en séries.

La multiplication des articulations synaptiques et des cellules entraîne la multiplication des ruptures de liaison par le médicament d'où une activité plus grande. D'une façon générale l'activité narcobiotique est d'autant plus efficace qu'elle porte sur un ensemble de cellules à liaisons nombreuses et à trajet court.

La réduction de la consommation d'oxygène des tissus démontrée par S. Courvoisier, puis par Jaulmes et leurs collaborateurs, nous semble devoir être rattachée à l'action narcobiotique.

Ainsi la théorie de Ph. Decourt permet d'expliquer les différentes activités du Largactil et leur apparence parfois paradoxale. Nos connaissances et notre expérience bien rudimentaires nous interdisent de la juger et nous espérons seulement l'avoir résumée avec suffisamment de clarté et d'objectivité.

Précisons cependant qu'il s'agit là d'une hypothèse de travail personnelle à son auteur et par là même, non admise par tous. Le reproche que les physiologistes lui adressent est sa généralisation, peut-être abusive, des propriétés pharmacodynamiques des sympathicolytiques et l'extension non moins facile, de ces propriétés aux antihistaminiques.

De nombreux points restent dans l'ombre que seule la confrontation des données cliniques et de laboratoire pourra préciser. C'est pourquoi nous emprunterons la conclusion de ce

chapitre à P. Delay et P. Deniker, cités par Ph. Decourt : « Les
« mécanismes d'action des drogues (chlorpromazine et corps
« voisins) restent encore obscurs, encore que leur action cen-
« trale et sympathoplégique soit démontrée et leur action
« diencephalique rendue probable par la nature même des
« syndromes sur lesquels elles agissent électivement ».

CHAPITRE III

VOIES ET MODE D'UTILISATION

Le produit est présenté sous différentes formes :

- 1) gouttes dosées à 1 mgr. par goutte.
- 2) Comprimés dosés à 25 mgr. l'unité.

Ces deux formes destinées à la voie orale permettent une posologie suffisamment souple chez l'enfant.

Nous utilisons de préférence ce mode d'administration dont le danger, à la seule condition de laisser le petit malade couché, est absolument nul. Rappelons, en effet, que l'action du médicament est presque aussi rapide per os que par voie parentale.

- 3) Ampoules de 5 cc. dosées à 25 mgr. destinées aux injections intra-musculaires.

Nous avons réservé cette formule aux cas d'urgence en raison des incidents locaux, assez peu fréquents d'ailleurs, et des dangers auxquels est exposé le personnel infirmier.

- 4) Ampoules de 2 cc. dosées à 50 mgr. pour perfusions veineuses.

Ce mode d'administration n'est à utiliser qu'en cas d'extrême urgence ou pour hibernation.

Indépendamment des prescriptions qu'il est indispensable d'observer (rejet de toute injection intra-veineuse directe, de perfusion très rapide), signalons le danger présenté par certains mélanges qui peuvent précipiter par incompatibilité ; cette remarque est surtout valable pour les préparations sodiques et basiques.

- 5) Récemment une nouvelle forme a été mise à la disposition du Corps médical : ce sont des suppositoires dosés, soit à 100 mgr. de base, soit à 25 mgr. de base.

Nous n'en avons pas encore une expérience personnelle suffisante, mais si la tolérance de la muqueuse rectale est bonne (ce qui paraît être) ce mode d'administration peut être intéressant, soit pour un traitement de base, soit comme complément d'une autre thérapeutique, afin d'obtenir un effet de potentialisation.

6) Etant donnée la rapidité d'action du médicament administré *per os*, on s'est demandé s'il n'existait pas une absorption *per linguale*. Il semble, en effet, que cette absorption soit suffisante pour entraîner une activité thérapeutique et certains expérimentateurs ont proposé de l'utiliser de façon plus courante.

Le Largactil en gouttes déposées sous la langue de l'enfant, posséderait une activité égale au tiers de la dose équivalente, administrée par voie veineuse.

Nous n'avons pas l'expérience de ce mode d'administration.

La posologie est extrêmement difficile à fixer de façon dogmatique. Nous avons toujours utilisé de faibles doses d'attaque, et augmenté, ensuite, « la demande ».

En effet, il existe des variations considérables dans la susceptibilité des sujets au médicament. Ce phénomène, bien connu pour la prométhazine, est aussi prononcé pour la chlorpromazine. On se heurte, cependant, à un obstacle : c'est l'absence de test précis sur l'activité du médicament. La somnolence n'en est pas un, car c'est un effet très inconstant du produit. Il semble que les modifications de la coloration des téguments, du faciès, du poulx, de la tension artérielle, de la température permettent une évaluation bien plus précise du degré d'imprégnation du malade. Mais surtout des signes de collapsus vasculaires, une diminution du tonus musculaire succédant à une posologie moyenne ou forte, devront inciter à arrêter temporairement l'administration du médicament, pour reprendre ensuite à des doses plus faibles.

Signalons enfin que chez certains sujets, il est nécessaire d'augmenter la dose au quatrième ou cinquième jour de traitement car il peut y avoir un effet d'accoutumance.

Il est curieux de constater la sensibilité d'autant plus grande à la drogue que l'enfant est plus jeune. Cette sensibilité semble également proportionnelle à l'âge mental du sujet : le retardé, le débile est en principe beaucoup plus facilement

« déconnecté » qu'un enfant normal. Le seul 4560 R.P. suffit également à « hiberner » un prématuré (Lacomme 85).

Quoi qu'il en soit, nous avons adopté la posologie moyenne qui suit :

Chez le nourrisson : 1 à 3 mgr./kg. de poids jusqu'à 3 ans comme dose d'attaque en cas d'urgence, renouvelée s'il y a lieu ; dans les affections chroniques, 1 à 3 mgr./kg. de poids *pro die*.

Au delà de 3 ans, nous commençons par donner 25 mgr. par jour, en deux prises, pour atteindre progressivement 37 à 50 et même, dans certains cas, 75 mgr. *pro die*.

CHAPITRE IV

TOXICITE - INCIDENTS - ACCIDENTS

1) *Toxicité aiguë expérimentale.*

En injection intra-veineuse, à forte dose, le médicament provoque une brusque perte du tonus musculaire, puis des convulsions violentes aboutissant à la mort par arrêt respiratoire. Par voie sous-cutanée on obtient une dépression centrale profonde qui, à forte dose, dépasse 4 jours.

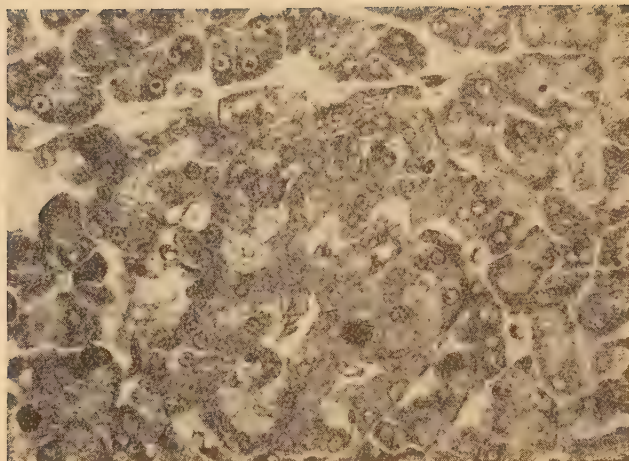
2) *Toxicité chronique expérimentale.*

On note chez le chien après administration de 20 mgr./kg. par voie sous-cutanée ou per os une légère hypoglycémie mais aucun trouble cumulatif. A l'autopsie, il existait des lésions des reins et des poumons.

3) *Modifications histologiques dues au 4560 R.P.*

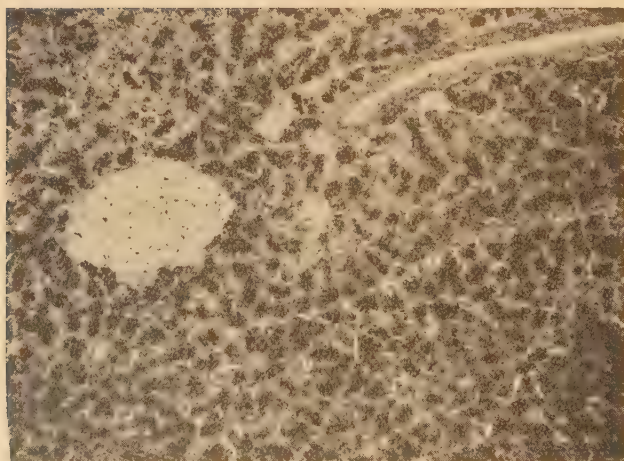
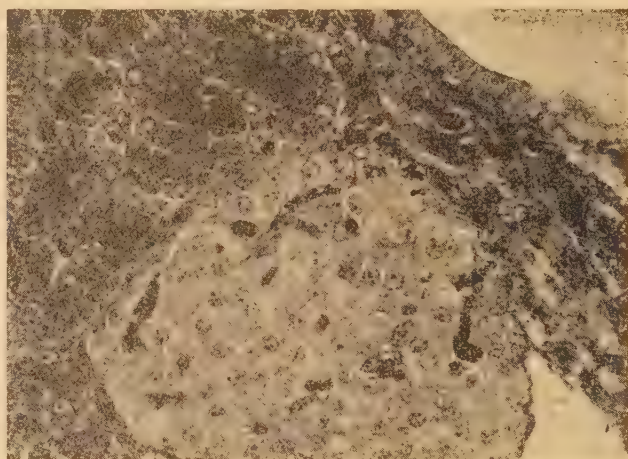
Récemment, Monsieur le Professeur Noël, recherchant les raisons pour lesquelles la chlorpromazine n'inverse pas l'effet de l'adrénaline sur le pancréas, a constaté chez des rats qui avaient reçu 5 mgr. de Largactil et de Phenergan + 2 mgr. de Diparcol, des modifications histologiques du pancréas. Il s'agit, dans un premier temps (4^e heure) d'une augmentation du grand diamètre des îlots de Langerhans dont les affinités tinctoriales sont transformées : Ils prennent une teinte foncée comme celle de la glande exocrine ; leur protoplasme est rétracté ; les capillaires sont dilatés. Les acinis exocrines, rétractés également, ont leurs cellules vides de granulations.

Dans un deuxième temps (vingtième heure), cette homogénéisation du parenchyme disparaît : les îlots redeviennent normaux, mais il apparaît des îlots de néoformation. Les acinis exocrines ont leurs cellules remplies de grains ergatoplasmiques au pôle basal.



1. Ilot de Langerhans (fort grossissement) d'un rat ayant reçu quatre heures avant une forte dose de neuroplégique.

2. Ilot de Langerhans (même grossissement que figure 1) d'un rat, vingt heures après l'injection de neuroplégiques.



3. Au faible grossissement (vingt heures après l'injection). Aspect pommelé du pancréas exocrine bourré de grains de sécrétion et aspect à nouveau normal des îlots endocrines.

Il est, en l'état actuel des choses, difficile de donner une interprétation des phénomènes dont on trouvera l'illustration ci-jointe, due à l'obligeance de M. le Professeur Noël.

Nous avons demandé à M. le Professeur Sohier les résultats des ponctions biopsies du foie qu'il a pratiquées chez les sujets recevant de fortes doses de chlorpromazine et présentant des manifestations qui laissaient soupçonner une atteinte hépatique due au traitement. Réalisées en collaboration avec le Dr Réquet et M. Romani.

Ces investigations n'ont permis d'individualiser aucune lésion précise dans le parenchyme hépatique.

4) *Chez l'homme.*

Des accidents aigus ont été signalés lors d'injections intra-veineuses brutales : en dehors d'une intolérance locale marquée on peut avoir alors des phénomènes semblables à ceux observés chez l'animal. Très récemment MM. J.-N. Vallat et Lepetit d'une part, MM. E. Aubertin, Cl. Martin-Dupont et J. Tavernier d'autre part, ont rapporté deux observations de tentatives de suicide par le 4560 R.P. Dans les deux cas la dose absorbée per os était extrêmement importante, 52 comprimés (soit 22,41 mgr./kg. et 40 comprimés. Les symptômes habituels à l'intoxication se sont développés pendant 24 heures pour la malade ayant été traitée (lavage d'estomac, strychnine) et 4 heures pour la malade n'ayant reçu que des tonicardiaques avec réhydratation. La guérison est obtenue avec, dans l'un des cas, insomnie et anxiété séquellaires.

La toxicité chronique est extrêmement faible aux doses utilisées en clinique et la tolérance chez l'enfant est excellente. Nous avons même administré à des nourrissons atteints d'encéphalopathie infantile des doses de 2 à 3 mgr./kg. per os pendant plusieurs mois sans constater aucun incident, ni accident.

Voici une observation récente, où une dose faible mais administrée très longtemps, n'entraîne qu'une simple anorexie :

Obs. 1891. — M... Yves, 17 mois, 8.050 gr.

Enfant envoyé dans le service pour rhino-pharyngite et otite.

Mère syphilitique traitée régulièrement.

Reçoit pour une raison mal déterminée un demi-comprimé (soit 12,5 mgr.) de 4560 R.P. et quatre centigrammes de gardénal par jour et ce, pendant dix mois.

A l'entrée enfant hypotrophique, examen pratiquement négatif à l'exception d'un pharynx un peu rouge. On arrête le Largactil : l'enfant prend de l'appétit et, malgré ce sevrage brutal du médicament, on n'observe aucun incident.

5) Les incidents sont en général évités en prenant certaines précautions. Ils sont de plusieurs ordres :

a) *Les incidents du début.*

Vertiges, lipothymies, manifestations ébrieuses sont dus à l'hypotension orthostatique. M. C. Kohler et Mlle G. Bourgeade ont récemment signalé de tels incidents en neuropsychiatrie infantile (80).

Ils peuvent être évités, en général, en adoptant une posologie croissante et en faisant observer le décubitus au petit malade, au moins pendant les premiers jours.

La somnolence, souvent prononcée au début du traitement, s'atténue en général rapidement et ce, malgré une augmentation progressive des doses.

Plus rarement on pourra observer une polyurie ou une débacle fécale due probablement au lever d'un spasme colique.

Rappelons, à ce sujet, que la chlorpromazine potentialise l'action antidiurétique de la morphine. On devra donc tenir compte de cet effet lorsque la diurèse d'une malade est déjà insuffisante, surtout chez les cardiaques et dans les affections du rein.

Chez certains sujets enfin on pourra constater un état d'excitation et même de surexcitation sous l'influence du 4560 R.P. Cet effet paradoxal, survenant au début, ne semble pas contre-indiquer la continuation du traitement.

b) *Les incidents plus tardifs.*

Après un certain temps d'emploi thérapeutique le 4560 R.P. peut présenter, chez certains sujets, quelques inconvénients mineurs. Lacomme (Tunisie Médicale n° 9, 1953) signale chez le prématuré du météorisme abdominal survenant après 24 à 48 heures de traitement et nécessitant l'injection systématique de prostigmine. R. Didier et Mme Minguet (Ibid.) constatent un

certain degré de constipation d'apparition tardive ; la rétention d'urine leur paraît assez fréquente. En aucun cas la thérapeutique n'a été suspendue.

La pâleur du visage est habituelle mais sans conséquence.

De nombreux auteurs ont vu apparaître des poussées fébriles à 40° survenant en cours d'administration du médicament. Nous en possédons quelques observations. Les bouffées d'excitation ou même de convulsions semblent être de pathogénie similaire mais sont de constatation moins courante.

L'abolition du réflexe de déglutition et du réflexe tussigène a été également signalée.

Rappelons enfin que la mesure du métabolisme de base n'a aucune valeur pendant une cure de 4560 R.P., celui-ci étant en général, abaissé par le médicament.

c) *Incidents locaux.*

On peut observer une réaction douloureuse transitoire au point d'injection intra-musculaire.

Lacomme signale des abcès multiples après injections répétées de 4560 R.P. chez le prématuré sans que le médicament lui-même puisse être incriminé car l'on connaît la sensibilité particulière de ces enfants à l'infection.

Il existe indubitablement, mais dans certains cas seulement, des troubles de la résorption musculaire du produit aboutissant au maximum à une douleur intense siégeant sur une zone indurée. Ces troubles proviennent probablement de l'excipient et non du médicament lui-même. Certains auteurs ont signalé une lyse musculaire au point d'injection. Ces incidents locaux semblent expliquer, pour une part, les clochers thermiques si souvent constatés pendant les cures de Largactil. Il faut bien reconnaître qu'ils sont sans gravité et guérissent en quelques jours.

La voie intra-veineuse sera utilisée avec la plus grande prudence chez l'enfant. Nous n'avons jamais eu à constater d'accidents, mais l'injection a toujours été faite diluée dans le liquide de perfusion. L'irritation, et même la thrombose veineuse, seraient la rançon d'une injection directe qui est formellement contre-indiquée.

Nous citerons enfin, pour mémoire, les accidents de sensi-

bilisation survenant chez le personnel qui prépare le médicament. Les décrire sortirait du cadre de ce travail; des auteurs beaucoup plus autorisés en ont précisé les modalités et la prévention. Qu'il nous suffise de dire la gêne apportée par ces réactions allergiques lorsque la Chlorpromazine est utilisée fréquemment, mais non régulièrement, dans une crèche. Les précautions nécessaires sont alors, et du fait de l'alternance du personnel, plus difficiles à observer que dans un service où l'on traite des malades chroniques sur un rythme régulier.

Un fait curieux est l'absence d'accidents de sensibilisation chez les sujets qui prennent du 4.560 R.P. par voie générale, à tel point qu'on a proposé cette absorption comme moyen de prévenir les lésions cutanées.

d) *Incidents éloignés.*

Un seul a été signalé par R. Didier et Mme Minguet chez l'enfant, c'est l'insomnie. Nous l'avons assez fréquemment retrouvée. Cet incident relativement rare, s'atténue d'ailleurs rapidement.

e) *Médication antidotique.*

La Caféïne et l'Aminophylline se comportent expérimentalement comme antidotes de la Chlorpromazine.

L'adrénaline, neutralisée par le médicament, ne semble pouvoir convenir.

CHAPITRE V

UTILISATION DE LA CHLORPROMAZINE DANS LES SYNDROMES NEUROTOXIQUES DU NOURRISSON

C'est dans les neurotoxicoses du nourrisson que le Largactil a trouvé ses premières applications en Pédiatrie. L'hibernation, puis la déconnection simple furent utilisées avec succès. Il est difficile, sinon impossible, de donner une définition précise de ce syndrome aux causes multiples. Nous prendrons pour type la description classique reprise par MM. Sorel, Bardier d'après les rapports du XII^e Congrès des Pédiatres de Langue Française, en 1949, et d'après les publications parues depuis.

Quelles que soient d'ailleurs, les limites que l'on impartisse au syndrome, il faut étudier le 4560 R.P. comme thérapeutique symptomatique et comme thérapeutique à visée pathogénique.

1° Dans certains cas le 4560 R.P. calme rapidement les vomissements du toxique et permet la rehydratation *per os*.

2° Son action hypothermisante permet de lutter avec efficacité contre l'hyperpyrexie. Mais il ne faut pas perdre de vue que cette lutte se fait à la fois par diminution des métabolismes et par augmentation de la déperdition de chaleur. C'est pourquoi nous avons toujours associé au 4560 R.P. une thérapeutique tendant à augmenter cette déperdition : suppression partielle des vêtements et couvertures, enveloppement, bains froids et même vessie de glace. La chute thermique sera obtenue ainsi beaucoup plus sûrement ; elle doit être progressive et la combinaison des moyens médicamenteux aux moyens physiques est renforcée « à la demande » les seconds devant toujours suivre les premiers dans l'ordre chronologique.

3° Il agit sur les troubles neuro-végétatifs, cause ou conséquence du syndrome toxique.

J. Reilly et R. Tournier ont montré que l'injection de 5 mgr./Kg. de Largactil protège la souris contre le syndrome d'irritation neuro-végétative provoqué par l'endotoxine typhoparatyphique. Tant cliniquement qu'expérimentalement le médicament représente la meilleure thérapeutique que nous possédons actuellement contre cet effet. Cependant, Ph. Decourt, dans une publication récente conclut : « Malgré les progrès réalisés récemment grâce à la Chlorpromazine, la thérapeutique des phénomènes de Reilly n'est pas encore satisfaisante ».

On connaît enfin l'action heureuse de la novocaïne dans certains syndromes neuro-toxiques. Son effet est malheureusement transitoire et son injection expose parfois à des accidents. Or, le Largactil est doué, rappelons-le, de propriétés anesthésiques équivalentes à celle de la novocaïne sur les terminaisons nerveuses et ce, avec une durée d'action largement supérieure (24 heures contre 30 minutes à concentration égale).

Ainsi l'activité vasoplégique du médicament s'oppose aux troubles circulatoires du syndrome neurotoxique : la pâleur cireuse ou le teint grisâtre avec cyanose des extrémités, les alternatives de rougeur et de pâleur, la congestion intense des muqueuses digestives, le collapsus cardio-vasculaire relèvent, sans aucun doute, d'une thérapeutique stabilisatrice du système vaso-moteur. Stabilisatrice, écrivons-nous, car plus encore qu'un vasoplégique le 4560 R.P., de l'avis de nombreux expérimentateurs, se présente comme un agent de stabilisation assurant une meilleure répartition de la masse sanguine dans tous les cas où les compartiments liquidiens sont de valeur inégale. Cependant, comme l'a montré Laborit, lorsque le collapsus cardio-vasculaire est prononcé, il faut procéder simultanément et par paliers, au remplissage du compartiment vasculaire et à sa dilatation. Pour reprendre l'expression même de cet auteur, la vasoplégie doit évoluer de « façon strictement parallèle au rétablissement de la masse sanguine, le contenant se trouvant ainsi toujours adapté au contenu ».

Pour R. Didier et Mme Minguet, le 4560 R.P. utilisé dans les syndromes neuro-toxiques, diminue l'anoxie par abaissement de la consommation d'oxygène et réduit l'acidose due à la dysrythmie respiratoire.

C'est dans les cas où se manifesterait l'orage neuro-végétatif dans sa plus grande violence, dans les cas où les phénomènes

neurologiques prendront le pas sur les troubles métaboliques, que la Chlorpromazine aura le plus d'efficacité. Cependant, l'intervention doit être précoce et même rapide car, dans un délai plus ou moins proche, vont se constituer des lésions organiques définitives, conséquences de la souffrance des parenchymes.

Cette conception de lésions organiques secondaires à un trouble fonctionnel n'est pas très récente : Leriche en avait démontré la réalité pour les artérites depuis déjà quelques années.

Si l'on tarde donc à apaiser les désordres neuro-végétatifs et à corriger les troubles métaboliques, le traitement devient beaucoup plus aléatoire et souvent impuissant, l'état de l'enfant s'aggrave, malgré l'équilibration des troubles électrolytiques, malgré la thérapeutique neuroplégique, malgré la cortisone et les antibiotiques.

C'est alors que peut se poser l'indication d'une hibernation qui permet de gagner du temps, d'attendre que la régénération des parenchymes lésés, puisse se faire, car il semble qu'elle soit beaucoup plus rapide chez l'enfant que chez l'adulte.

Nous avons prononcé le mot d'hibernation, mais il serait plus juste de préciser que la « déconnexion » plus ou moins poussée associant Prométhazine (phénergan) pethidine (Dolosal), et Chlorpromazine suffit dans la majorité des cas à obtenir une amélioration de l'état du petit malade. La réfrigération s'avère dangereuse, en raison de l'instabilité et de l'imaturité du système nerveux du nourrisson, en raison également des difficultés de réchauffement que l'on rencontre, en raison enfin des difficultés de réhydratation par voie veineuse qu'elle provoque. Nous reviendrons d'ailleurs sur l'hibernation dans un prochain chapitre, mais nous tenions, d'ores et déjà, à insister sur les dangers inutiles qu'elle comporte dans les syndromes neurotoxiques.

Marquezy et ses collaborateurs, puis, à sa suite, de nombreux auteurs, ont obtenu d'excellents résultats par le 4560 R.P. G. Tardieu dans une publication récente insiste sur les dangers de l'hibernation chez le nourrisson et lui préfère la Chlorpromazine utilisée isolément. Nos observations confirment ces données.

Nous avons collecté 32 observations de syndromes neurotoxiques simples ou suraigus. Il est impossible de tirer une sta-

tistique valable d'un tel travail. En effet, ces enfants ont reçu, non seulement du Largactil, mais aussi un traitement qui, jusqu'alors avait fait ses preuves, et dont nous ne pouvions leur faire perdre le bénéfice. Certains faits particuliers ont cependant retenu notre attention, car ils témoignent d'une activité bénéfique indiscutable du médicament.

Il faut souligner que, dans le traitement des toxicoses, si le 4560 R.P. est utile, très utile même, pour son action sur le système végétatif plus puissante que celle de la novocaïne ou des barbituriques, il ne joue, malgré tout, qu'un rôle de second plan vis-à-vis du traitement étiologique, de la réhydratation dirigée d'après l'ionogramme. Il est impossible d'évaluer exactement le service qu'il rend, si ce n'est dans certains faits particuliers, comme dans la lutte contre les hyperthermies importantes, rebelles au traitement classique et qui, sans lui, amèneraient une issue fatale.

Obs. 989. — M. Jacky, 10 mois, 7.820 gr.

Vomissements, diarrhée liquide ayant débuté 3 jours auparavant. Cette diarrhée cède à la diète avec eau de riz, mais le lendemain récidive ; température alors à 38°1. avec agitation.

A l'entrée : diarrhée intense, température à 39°2, deshydratation confirmée par l'ionogramme. Examens clinique, O.R.L., radioscopie négatifs.

12,5 mgr. de Largactil per os + réhydratation per os + carotte.

Guérisson en 24 heures : reprend 700 gr. Quitte le service au 5^e jour.

Obs. 1041. — Ch... Arlette, 5 mois, 5.850 gr.

Température et légère diarrhée depuis deux jours.

A l'entrée : diarrhée profuse, pas de vomissements, yeux excavés, regard vague, réflexe cornéen aboli avec injection des conjonctives, température à 40°2, perte de poids de 600 gr. en deux jours. On fait alors : cortisone 35 mgr., deux injections I.V. de novocaïne (mal supportée).

L'état s'aggrave : la température tombe à 37°9, l'enfant est très agité, la fontanelle se déprime. Les examens montrent : une néphrite fonctionnelle, des tympans normaux, un L.C.R. normal, un ionogramme peu perturbé.

On pratique : Perfusion, Largactil 8 mgr.. I.M.

Amélioration rapide avec, le lendemain, prise de poids de 800 gr. et sédation des troubles.

Trois jours plus tard, la diarrhée et les vomissements reprennent, l'enfant perd 120 gr. Ces manifestations s'amendent rapidement avec : 12,5 mgr. per os de 4560 R.P. + Auréomycine 0,25 + carottes.

OBS. 1049. — Ch... Bernard, 10 mois, 7.850 gr.

Il y a 5 jours rhino-pharyngite avec température à 38°8. Le lendemain, la diarrhée apparaît, puis l'enfant se met à vomir.

A l'entrée : prostration, température à 41°4, pas de déshydratation notable, diarrhée profuse, petits troubles vaso-moteurs; examens clinique, O.R.L. et radioscopie négatifs.

Traitement : 4560 R.P., 12,5 mgr. I.M. × 2.

Cortisone 15 + 10 + 10 mgr.

Auréomycine 0,75.

Réhydratation per os.

Carottes.

Le lendemain l'enfant va mieux ; bon aspect, a pris 800 gr.

48 heures plus tard, la guérison est complète et l'enfant a pris 1.250 gr. Départ au 5^e jour.

OBS. 1081. — M... Michel, 9 mois et demi, 7.300 gr.

Rhino-pharyngite datant de huit jours.

Depuis 48 heures, température à 38°5.

Le matin même, apparition d'une diarrhée incessante, l'après-midi, brutalement, le faciès se grippe et devient toxique.

L'enfant est amené le soir présentant une température à 41°5, la déshydratation cliniquement importante (abdomen et fontanelle déprimés, plis cutané persistant) est confirmée par l'ionogramme.

Pâleur intense. Examen O.R.L., radioscopie négatifs.

Traitement : 4560 R.P., 12,5 mgr. I.M.

Cortisone 15 mgr.

Réhydratation per os.

Reprise de poids de 200 gr. en 2 heures. A 3 heures du matin, l'aspect est normal, la diarrhée a cessé, la température est à 38°5. On remarque que la pâleur persiste et le lendemain on constate en réalité l'existence d'une anémie ferriprive. Départ au 8^e jour.

OBS. 1102. — J... Noelle, 16 mois, 9.700 gr.

Diarrhée datant de 3 jours.

L'enfant présente le matin même des convulsions avec température normale à 36°7.

Puis aggravation brusque : La diarrhée devient profuse, le faciès grippé, les yeux sont cernés, excavés, la déshydratation apparaît cliniquement et se confirme à l'ionogramme, la température s'élève à 38°8. L'examen O.R.L. et la radioscopie sont négatifs.

On institue : Réhydratation per os.

4560 R.P. 25 mgr. I.M.

Sulfamidothérapie intestinale.

Le soir même, la diarrhée s'améliore, mais le teint cyanique persiste, la température est à 37°8. On ajoute au traitement 35 mgr. de Cortisone. Le lendemain, amélioration rapide, l'enfant a pris 400 gr. Départ au 6^e jour.

OBS. 1108. — R... Philippe, 4 mois, 4.700 gr.

Enfant hospitalisé dans le service à la naissance pour érythroblastose.

Episode pulmonaire ouvrant la scène d'un syndrome toxique avec troubles digestifs intenses (diarrhée, vomissements), teinte cyanique des téguments, déshydratation marquée confirmée par l'ionogramme, la température est à 41°9.

On institue : Largactil 25 mgr. I. M.

Perfusion.

Cortisone 35 mgr.

Le lendemain, la température est à 37° mais l'aspect est devenu encéphalitique avec secousses convulsives des membres supérieurs, coma, absence de déglutition. L'ionogramme montre une hypokaliémie et la correction métabolique amène la guérison.

OBS. 1124. — M... Jacques, 6 mois, 5.800 gr.

Vomisseur habituel, ayant présenté, il y a 3 jours une angine avec température à 39°2 traitée par sulfamidothérapie.

Le lendemain la température est à 40° et l'enfant est dyspnéique.

Le matin de l'hospitalisation, la température s'élève encore et s'accompagne de convulsions.

Entré dans le service à 18 heures, moribond, avec une température à 42°, des convulsions subintrantes prédominant à droite.

La dyspnée s'accompagne de battements des ailes du nez, de tirage et surtout d'une cyanose considérable. Il s'agit d'un véritable état d'asphyxie, avec longues pauses respiratoires. Le pouls est très rapide, incomptable. La déshydratation cliniquement très marquée sera confirmée par l'ionogramme.

Traitement : Gardénal sodique I.M., 4 cgr.

Camphre.

4560 R.P. 12,5 mgr. I.M.

Tente à oxygène.

Réhydratation per os.

La ponction lombaire, faite quelques heures plus tard, ramène un liquide normal.

La paracentèse donne issue, des deux côtés, à du pus et de la sérosité.

A 21 heures, les crises se sont espacées, la fièvre est tombée à 38°9. On refait du gardénal sodique.

Le lendemain l'enfant a pris 50 gr., l'état s'est considérablement amélioré, les oreilles coulent. On note la présence de niveaux liquides à la radioscopie.

La guérison sera obtenue après une otorrhée ayant duré un mois.

Obs. 1125. — L... Michel, 3 mois, 4.300 gr.

Présente depuis 24 heures, une diarrhée liquide presque continue. A vomi deux fois. La température, au début à 38°9, s'accompagne d'une agitation marquée.

A l'entrée : faciès toxique, teinte cyanique des téguments, diarrhée, déshydratation cliniquement marquée, confirmée par l'ionogramme.

Traitement : Réhydratation per os.
4560 R.P. 12,5 mgr. I.M.
Cortisone 35 mgr.

Les examens complémentaires (O.R.L. radioscopie) sont négatifs.

Le lendemain, l'enfant est pratiquement guéri. Il quitte le service 6 jours plus tard.

Obs. 1133. — B... Jacques, 1 mois et demi, 3.400 gr.

Vomisseur habituel, glouton.

Il y a 10 jours diarrhée post-prandiale, améliorée par la diététique mais les selles restent verdâtres.

Le matin de l'hospitalisation, l'enfant vomit tout ce qu'on lui présente, les selles sont liquides et fréquentes, le teint est grisâtre.

A l'entrée : Nourrisson apyrétique vomissant sans arrêt. La diarrhée profuse s'accompagne d'une énorme désydratation : le poids de 3.400 gr. est inférieur au poids de naissance. Collapsus avec extrémités froides.

Traitement : Perfusion avec correction ionique.
Cortisone 15 mgr.
Novocaïne I.V.
Camphre.
Gardénal sodique.

Le lendemain, l'état s'est amélioré. On note l'absence de sténose pylorique et l'existence d'une néphrite fonctionnelle.

Deux jours après l'entrée, on arrête la perfusion, après avoir fait passer 100 cc. de sang.

Mais au 3^e jour d'hospitalisation l'enfant vomit à nouveau, la diarrhée réapparaît et la température remonte à 39°.

On rétablit la perfusion dans l'après-midi et on injecte 6 mgr. 25 (1/8 d'ampoule) de 4560 R.P. I.V.

A 1 heure du matin la température est à 35°, la pâleur est intense, le petit malade est adynamique avec pouls imperceptible et bruits du cœur sourds.

Cet état de collapsus est traité par :

Cortisone 15 mgr.

Sang 100 cc.

Le matin, l'état s'est amélioré, mais l'enfant reste subcomateux. On arrête cependant la perfusion. Dès lors la guérison sera rapidement obtenue.

Obs. 1151. — L... Bernard, 9 mois, 7.400 gr.

Présente depuis 3 jours de la diarrhée avec température progressivement ascendante. Perte de poids de 600 gr. en trois semaines.

A l'entrée : faciès toxique, teinte cyanique des lèvres et des mains, déshydratation moyenne, température à 40°6. tympan normaux.

Traitement : 4560 R.P. 15 mgr. I.M.

Cortisone 15 + 10 + 10 mgr.

Réhydratation per os.

Le lendemain, la température est à 37°, l'aspect est excellent, l'enfant a pris 700 gr. mais reste très somnolent. On arrête tout traitement. Départ au 4^e jour.

Obs. 1236. — L... Yves, 5 mois, 6.000 gr.

Depuis 4 jours, diarrhée sans température.

Le matin de l'hospitalisation les symptômes s'aggravent : les selles sont en jet, les vomissements apparaissent, la température s'élève à 39°.

A l'entrée : Etat grave avec perte de poids de 1 kilo, troubles hydro-électrolytiques importants à l'ionogramme. Abolition des réflexes pupillaires, réflexe cornéen conservé.

Traitement, Perfusion.

4560 R.P. 12,5 mgr. I.M.

Cortisone 40 mgr.

Chloromycetine 0,25 gr.

Carottes.

Amélioration progressive aboutissant à une sédation complète des troubles en 48 heures. La prise de poids est alors de 880 gr. L'enfant quitte le service au 10^e jour.

OBS. 93. — C... Patrik, 10 mois, 7.820 gr.

Vaccination anti-variolique quelques jours auparavant.

La veille, la température s'élève à 40°2, l'enfant est agité, vomit, présente des selles très liquides et incessantes.

A l'entrée : enfant dans le coma, respiration courte et rapide, état de collapsus avec pouls incomptable, troubles digestifs persistants. Examen O.R.L. et radioscopie négatifs.

Traitement : Perfusion.

4560 R.P. 25 mgr. I.V.

Cortisone 15 + 10 + 10 mgr.

Carottes.

Le lendemain, l'état est transformé, l'enfant n'est plus comateux, se recolore, la température est normale.

Malheureusement, le décès surviendra quelques jours plus tard par encéphalite vaccinale.

OBS. 1564. — S... Alexandre, 15 mois, 10.200 gr.

Présente, après une paracentèse pour otite un certain degré de rétention.

A l'entrée, enfant apyrétique mais vomissements répétés, selles grumuleuses, perte de poids de 1.500 vr., agitation intense, pâleur.

Traitement : Réhydratation per os.

Cortisone 35 mgr.

4560 R.P. 25 mgr. I.M.

Sédation complète des troubles le lendemain avec reprise de poids de 750 gr. Départ au 4^e jour.

OBS. 1708. — B... Fabienne, 5 mois et demi, 5.420 gr.

Présente depuis 48 heures de la diarrhée, des vomissements avec température à 40°.

A l'entrée, état grave, déshydratation importante confirmée

par l'ionogramme, signes de collapsus, extrémités froides et cyanosées. Examen clinique, O.R.L., radioscopie, tous négatifs.

Traitement : Perfusion.

Gardénal sodique 0,04 gr.

4560 R.P. 12,5 mgr. I.M.

Cortisone 15 + 10 + 10 mgr.

Chloromycétine 0,40 gr.

Amélioration progressive aboutissant à la guérison en trois jours.

OBS. 1681. — P... Jean, 18 mois, 10.200 gr.

Syndrome neuro-toxique sévère chez un nourrisson perfusé d'emblée.

Après 54 heures de perfusion les troubles métaboliques sont corrigés, l'ionogramme est pratiquement normal mais la température reste à 39°, les extrémités sont froides et cyanosées ; on note de l'hyperesthésie cutanée et de petites secousses convulsives. La ponction lombaire ramène un liquide normal. On injecte alors du Gardénal et du Calcium sans succès.

Devant cet échec, on pratique une injection I.M. de 25 mgr., de 4560 R.P. Les convulsions disparaissent, l'état général s'améliore, la guérison est obtenue rapidement. Un électro-encéphalogramme, enregistré pendant la convalescence, est entièrement négatif.

OBS. 1131. — M... Alain, 20 mois, 9.800 gr.

Diarrhée importante sans altération de l'état général ayant débuté quatre jours auparavant. Deux jours plus tard, l'enfant est prostré, vomit, s'agite ; la température s'élève à 38°. On donne carottes et sulfamidothérapie intestinale.

Devant la persistance des troubles l'enfant est hospitalisé.

A l'entrée : Déshydratation moyenne, soif vive, température à 37°2. Rougeur des sclérotiques ; pas de vomissements, mais diarrhée profuse. Légère raideur de la nuque. La ponction lombaire ramène un liquide normal. L'examen O.R.L. est négatif. On note une importante acétonurie.

Traitement : Cortisone 15 + 10 + 10 mgr.

4560 R.P., 20 mgr. I.M.

Carottes.

Réhydratation per os.

La guérison est obtenue rapidement.

Mais au 5^e jour, au moment où l'enfant allait quitter le service, reprise des vomissements et de la diarrhée sans température, ni perte de poids. Examen négatif.

On reprend, 4560 R.P., 6,5 mgr. I.M.

Carottes.

Bananes.

Départ cinq jours plus tard complètement guéri.

OBS. 1293. — P... Dominique, 3 mois, 4.470 gr.

Vomisseuse habituelle. Depuis 24 heures diarrhée profuse, vomissements incessants. Température à 38°.

Le lendemain, à l'entrée : déshydratation clinique (peau gardant le plis, fontanelle déprimée). Les yeux sont excavés, la pâleur est intense.

Traitement : Solugardénal 0,04 I.M.

4560 R.P., 8 mgr I.M.

Cortisone 25 mgr.

Réhydratation per os.

Carottes.

Lait féminin.

Le lendemain matin, l'état s'est nettement amélioré : la diarrhée a disparu, le faciès est transformé, la température est normale, reprise de poids de 230 gr. En raison des vomissements habituels on continue de petites doses de 4560 R.P.

Départ au 8^e jour.

OBS. 1160. — Qu... André, 1 an, 7.700 gr.

Depuis 48 heures, vomissements et température à 39°. Malgré la pénicilliothérapie l'état s'aggrave et la veille de l'hospitalisation apparaît une diarrhée verdâtre.

A l'entrée : Température à 40°2, fontanelle déprimée, yeux excavés, soif intense, l'enfant rejette immédiatement ce qu'il absorbe. Le pouls est petit, rapide.

Traitement : 4560 R.P., 15 mgr. I.M.

Cortisone 45 mgr.

Réhydratation per os.

Carottes.

Le lendemain, la température est à 37°2. l'état général s'est considérablement amélioré, l'enfant boit abondamment, ne vomit plus.

Reprise de poids de 500 gr. On donne encore 25 mgr. de 4560 R.P. per os, réparti dans la journée.

Quitte le service au 7^e jour ayant repris 900 gr.

OBS. 1298. — B... Chantal, 2 mois, 3.440 gr.

Vomit depuis 8 jours.

Il y a 3 jours, apparition d'une diarrhée profuse avec selles très liquides.

Depuis 48 heures, état toxique avec pâleur intense, yeux excavés, lèvres cyanosées. Pas de fièvre.

A l'entrée : température à 38°1. Otite bilatérale. Abdomen météorisé. Déshydratation notable.

Traitement : Gardénal soluble 0,04 gr.

4560 R.P., 12,5 mgr. I.M.

Camphre.

Carottes.

Réhydratation per os.

Le lendemain, l'enfant est apyrétique, a repris 340 gr. ; les oreilles coulent.

La guérison est rapidement obtenue malgré la persistance de l'otorrhée pendant quelques jours.

Quitte le service au 8^e jour ayant repris 800 gr.

OBS. 1876. — H... Nicole, 13 mois, 8.050 gr.

Depuis trois jours, vomissements incessants. Il y a 48 heures la diarrhée, puis la fièvre à 40°6, font leur apparition.

A l'entrée : Etat neuro-toxique grave. Enfant dans le coma avec température à 42°. Pas de collapsus. Déshydratation intense, perte de poids de 1.300 gr. ; rhino-pharyngite et otite. Poussée dentaire. Ponction lombaire ramenant un liquide normal.

Traitement : Perfusion.

4560 R.P., 12,5 mgr. I.M.

Cortisone 15 + 10 + 10 mgr.

Gardénal sodique 0,04 gr.

Camphre.

Pénicilline 1 million d'U.O.

La température tombe en quelques heures. L'état général s'améliore, l'enfant sort de son coma. Reprise de poids de 1.250 gr. en 48 heures. Les oreilles coulent.

La famille emmène l'enfant au 10^e jour ; seule l'otorrhée persiste.

OBS. 1814. — F... Alain, 5 mois, 5.800 gr.

Il y a 4 jours, l'enfant vomit et présente de la diarrhée sans fièvre.

La veille de l'hospitalisation la température s'élève à 38°3, les troubles digestifs persistent. On pratique une paracentèse qui donne issue à du sang et de la sérosité. Malgré le traitement l'état s'aggrave, les vomissements deviennent incessants, la diarrhée profuse.

A l'entrée : Déshydratation importante confirmée par l'ionogramme. Température à 40°1. Otorrhée purulente.

Traitement : Pénicilline.

Cortisone 15 + 10 + 10 mgr.

4560 R.P., 10 mgr. I.M.

Carottes.

Bananes.

Réhydratation per os.

Le lendemain, l'enfant est apyrétique, a repris 250 gr. Les symptômes se sont amendés.

Quitte le service au 6^e jour ayant repris 500 gr.

OBS. 1749. — F... Bernadette, 11 mois, 8.600 gr.

Depuis 48 heures, vomissements, diarrhée importante. Puis la température s'élève à 38°.

A l'entrée : vomissements, diarrhée. Température à 39°5, agitation, désydratation cliniquement marquée, soif intense. Rhinopharyngite, angine.

Ionogramme : Osmolarité 348 milliosmols.

Résistivité 63,4 ohms.

Hématocrite 37 %.

Réserve alcaline 38 volumes.

Cl. 126,5 meq.

Na, 142 meq.

K. 3 meq.

Protéines 76 ‰, soit 18,5 meq.

Traitement : 4560 R.P., 12,5 mgr. I.M.

Cortisone 15 + 10 + 10 mgr.

Réhydratation per os.

Carottes.

Bananes.

Le soir même, la température est à 37°2, et l'amélioration est importante. Le lendemain, la température à 38° s'explique par une otite nécessitant une paracentèse. L'enfant a repris 300 gr.

Au 3^e jour, la guérison serait complète si ce n'était l'otorrhée. L'enfant est apyrétique et a repris 900 gr.

Par la suite, elle fait dans le service un épisode bronchitique qui retarde le départ.

Obs. 73. — V... Dominique, 8 mois, 6.300 gr.

Hypotrophique envoyée dans le service pour état « prétoxiqué ».

A l'entrée : teint pâle, lèvres cyaniques, yeux excavés, déshydratation cliniquement marquée, soif vive, respiration rapide, troubles digestifs discrets.

Traitement : Gardénal soluble.

Penicilline.

Réhydratation per os.

Dans l'après-midi la température s'élève brusquement à 41°. Immédiatement on pratique :

Perfusion.

Novocaïne I.V.

Penicilline.

Streptomycine.

Dès l'injection de novocaïne des convulsions et des hématomés apparaissent et, une heure plus tard, on donne :

4560 R.P. 12,5 mgr. I.M.

Phénergan 25 mgr. I.M.

L'état convulsif persiste, les hématomés, devenues incessantes cèdent. Six heures plus tard seulement la température commence à baisser. Mais le lendemain matin l'état reste très grave et même désespéré.

On injecte alors :

Gardénal 0,04 I.M.

Largactil I.V. 12,5 mgr.

Sérum glucosé I.V.

Cortisone 10mgr. + 10.

Les convulsions cessent, l'état s'améliore, mais le décès surviendra brutalement par syncope, 48 heures plus tard.

Obs. 1748. — D... Michèle, 6 mois, 6.900 gr.

Début de l'affection, il y a quatre jours par une rhino-pharyngite banale.

La température s'élève brusquement à 39°9, l'enfant vomit, mais le médecin appelé constate de la pâleur avec fixité du regard, polypnée et nystagmus.

A l'entrée : Température à 40°6, collapsus, secousses oculaires avec strabisme, secousses des membres supérieurs, abdomen rétracté, troubles vasomoteurs très marqués. Gorge rouge. Radioscopie négative.

Traitement : Cortisone 15 mgr.
4560 R.P., 12,5 mgr. I.M.
Pénicilline 2 millions d'U.O.

La ponction lombaire donne :

Albumine 0,25 gr. ‰.

Sucre 1,12 gr. ‰.

2 éléments au mm³.

L'examen O.R.L. est négatif.

L'ionogramme montre une hémococoncentration importante et le taux de l'urée est à 1,37 gr. ‰.

Le lendemain, l'amélioration est nette, l'état général est bon, la température est tombée à 37°5. Mais on constate l'augmentation du nombre des éléments dans le liquide céphalo-rachidien, nombre qui monte à 20. On donne :

Gardénal I.M. 0,04 gr.

Cortisone 15 mgr.

Pénicilline 2 millions d'U.O.

Au 2^e jour d'hospitalisation, l'enfant est pratiquement guéri mais reste un peu somnolent.

Au 5^e jour, on note qu'il est grognon, agité, a pris, depuis son entrée 250 gr.

Quitte le service guéri, au 17^e jour.

OBS. 1737. — C... Gérard, 23 mois, 9.080 gr.

Il s'agit d'un état toxique et encéphalitique.

A reçu, cinq jours auparavant, un vermifuge par la bouche et en suppositoire. Trois jours après cette administration, il commence à vomir et refuse ses repas.

Le jour de son hospitalisation, diarrhée avec selles liquides, et très fréquentes ; en même temps la température s'élève à 40°2.

Puis l'état toxique apparaît brutalement.

A l'entrée : coma complet, température à 40°6. Perte de poids de 1.500 gr. L'examen permet de noter un nystagmus, des secousses convulsives des membres inférieurs, avec main d'accoucheur. Pas de signe de Chvostek.

La ponction lombaire ramène un liquide clair.

Traitement : Perfusion.

Cortisone 15 + 10 + 10 + 10 mgr.

4560 R.P. 25 mgr. I.M.

Le coma se dissipe rapidement. Seuls persistent les signes de tétanie malgré la correction électrolytique. L'analyse du liquide céphalo-rachidien révèle :

1 élément au mm³.

Sucre : 2,50 gr. ‰.

Albumine : 0,30 gr. ‰.

Chlorures : 8,62 gr. ‰.

Le lendemain, les signes de tétanie persistent toujours, mais l'enfant a repris 1.300 gr., est somnolent, mais non comateux. La déglutition est normale. On continue le traitement par du gardénal seulement.

Par la suite, apparition d'une hypertonie généralisée avec secousses convulsives et réflexes vifs. L'électro-encéphalogramme montre d'importantes modifications avec souffrance diffuse évoquant l'encéphalite.

Ces troubles cependant s'amendent rapidement et 9 jours plus tard, l'électro-encéphalogramme est normal.

L'enfant quitte le service guéri, au 17^e jour.

Obs. 1736. — R... Alain, 8 mois et demi, 7.400 gr.

Depuis la veille, vomissements et diarrhée profuse.

Le matin de l'hospitalisation, la température s'élève à 40°2, la diarrhée s'accompagne de melæna.

A l'entrée : déshydratation paraissant discrète mais température à 40° et coma. Etat de collapsus avec extrémités froides, pouls rapide, cyanose des lèvres. D'après la famille, l'enfant aurait perdu 1.000 gr. en 24 heures.

La ponction lombaire ramène un liquide clair. L'examen O.R.L. est négatif.

On pratique, à 13 h. 30, une perfusion et on injecte :

Cortisone 15 mgr.

4560 R.P. 12,5 mgr. I.M.

Gardénal sodique 0,04 gr.

A 18 heures, la température est à 38°4, on redonne :

Gardénal sodique 0,04 gr.

A 20 heures, la température est à 37°2 :

Cortisone 10 mgr. + 10.

Vitamine K.

4560 R.P. 12,5 mgr. I.M.

Dès lors, la température restera normale pendant 48 heures. Dans la nuit, l'enfant urine abondamment.

Le lendemain de l'hospitalisation, des mouvements convulsifs apparaissent, l'enfant présente des hématomésés et des troubles respiratoires.

Cet état persiste pendant 48 heures, aboutissant à un véritable état de mal convulsif. On ne redonne pas de chlorpromazine mais on continue le gardénal soluble auquel on ajoute du calcium et 0,50 gr. de chloromycétine. A noter l'apparition d'une albuminurie avec cylindres halins et granuleux.

Au 6^e jour d'hospitalisation, la guérison de cet état toxique à prédominance encéphalitique est enfin obtenue. L'enfant a repris alors 900 gr. et quitte le service au 12^e jour.

OBS. 57. — T... Marie-Noëlle, 17 mois, 9.800 gr.

Depuis 48 heures, vomissements et température à 39°5.

A l'entrée : teint gris, yeux excavés, deshydratation discrète cliniquement. Aspect « subtoxique ». Radioscopie négative. Examen O.R.L. négatif. La légère raideur appelle une ponction lombaire qui ramène un liquide normal.

Brusquement et très rapidement l'état de l'enfant se transforme et apparaît un état toxique gravissime ; la température monte à 42°. L'ionogramme révèle une hémococoncentration énorme. Aucun signe infectieux.

Traitement : Perfusion.

Cortisone 15 + 10 + 10 mgr.

4560 R.P. 12,5 mgr. I.M.

Gardénal sodique 0,04 gr.

Enveloppements.

La température tombe rapidement à 38°6.

Mais l'enfant devient secondairement hypo-osmique, le coma persiste et le décès survient 2 jours après le début du traitement.

OBS. 1369. — R... Chantal, 2 mois, 3.820 gr.

Vomisseur habituel traité avec succès par épaissement de l'alimentation, atropine et gardénal.

Mais 48 heures après le début de ce traitement l'enfant présente une diarrhée profuse très liquide.

A l'entrée : Pâleur intense, perte de poids de 250 gr. en 48 heures, pas de fièvre. Rhino-pharyngite. Niveaux liquides à la radioscopie.

Traitement : Perfusion.

4560 R.P. 12,5 mgr. I.M.

Cortisone 15 + 10 + 10 mgr.

Carottes.

48 heures plus tard, la diarrhée a cédé mais l'enfant boit mal, est pâle et endormi. On corrige alors le déficit en potassium montré par l'ionogramme et la guérison est obtenue.

OBS. 1679. — A... Marie-Françoise, 9 mois, 7.400 gr.

Depuis la veille, vomissements, diarrhée.

A l'entrée : persistance des troubles digestifs, température à 40°, pâleur avec teint grisâtre, dyspnée intermittente, perte de poids de 900 gr. en 48 heures.

Traitement : Perfusion.

4560 R.P. 12,5 mgr. I.M.

Cortisone 15 mgr.

Chloromycetine 0,75 gr.

Guérison en 48 heures avec prise de poids de 800 gr. Quitte le service au 7^e jour.

OBS. 1623. — L... Patrick, 18 mois, 10.000 gr.

Depuis deux jours vomissements incessants, puis diarrhée profuse.

A l'entrée : pâleur, déshydratation très marquée. Pas de fièvre. Tableau d'exsiccose pure ; l'ionogramme montrant l'existence d'une hémococoncentration avec hypokaliémie.

Traitement : Réhydratation per os.

4560 R.P. 12,5 mgr. I.M.

Carottes.

La guérison est obtenue en quelques heures et l'enfant reprend 1.450 gr.

OBS. 1610. — N... Jean-Claude, 1 an, 9.800 gr.

Il y a trois jours, apparition de vomissements avec diarrhée et température à 38°5.

Le lendemain, la température continue à monter. On pratique une paracentèse et on donne des barbituriques.

La veille de l'hospitalisation, l'enfant est apyrétique mais a perdu 400 gr.

Puis vomissements, déshydratation intense, faciès toxique.

Traitement : Extrait cortico-surrénal 3 mgr.

Gardénal sodique 0,04 gr. I.M.

L'enfant continue à vomir.

Il entre alors dans le service avec un état toxique confirmé.

Traitement : Extrait cortico-surrénal 3 mgr.

4560 R.P. 12,5 mgr. I.M.

Pénicilline.

Réhydratation per os.

Quitte le service rapidement, emmené par sa famille, pratiquement guéri.

Obs. 15. — S... Thérèse, 11 mois, 7.700 gr.

Entre dans le service pour état toxique gravissime. Coma. Température à 42°. Vomissements, diarrhée profuse.

Gorge un peu rouge. Radioscopie négative. La ponction lombaire ramène un liquide normal.

On fait immédiatement :

Perfusion.

Gardénal sodique 0.04 gr.

Bain.

Cortisone 15 mgr.

Tente à oxygène.

Pénicilline.

Une heure plus tard, la température est à 41°4.

Deux heures plus tard, température à 42°.

On injecte alors 4560 R.P. : 12,5 mgr. I. M.

Et on commence la réfrigération par enveloppements et vessie de glace à 18 h. 20.

A 18 h. 50, la température est à 40°1, l'enfant est rose, respire normalement, a bon aspect ; on ajoute une deuxième vessie de glace.

A 19 h. 30, on pratique une paracentèse qui entraîne un certain degré de choc avec cyanose. La température est à 39°8. On injecte 5 mgr. de 4560 R.P. par voie veineuse.

La température continue alors à baisser régulièrement jusqu'à 22 heures (37°8) et remonte alors pour atteindre 39° à minuit, heure à laquelle on injecte 10 mgr. de Cortisone. Elle se stabilise, dès lors, à 38°.

L'état est amélioré.

Le lendemain on continue :

Cortisone 10 mgr.

Réfrigération légère.

Aspirine.

Perfusion.

La correction électrolytique est alors réalisée, mais l'état reste inquiétant : coma, raideur, tremblement des membres supérieurs. Cette situation persiste avec des améliorations passagères.

Le décès survient le soir du quatrième jour d'hospitalisation dans un tableau d'hématémèse et de collapsus.

Nous avons donc, en règle générale, adopté la conduite suivante :

a) Dans les états neurotoxiques simples :

Ionogramme,
Réhydratation *per os*,
Injection de Cortisone,
Injection intra-musculaire de 2 mgr./Kg. de 4560 R.P.,
Carottes, bananes.

b) Si l'état ne s'améliore pas rapidement par cette thérapeutique, ou si, d'emblée, la symptomatologie est gravissime, on ajoute une perfusion avec correction des troubles électrolytiques d'après les données de l'ionogramme.

c) Il semble que certains états toxiques, dont les troubles métaboliques ont été corrigés par la perfusion, et qui ne cèdent pas à cette thérapeutique, gardant des manifestations encéphaliques, relèvent d'une déconnection franche soit par le 4560 R.P. seul, soit par la Chlorpromazine associés à d'autres neuroplégiques ou ganglioplégiques. C'est en particulier le cas de notre Observation 1681 où les résultats obtenus furent remarquables.

Par ailleurs, ces résultats se révèlent difficiles à étudier en raison de la multiplicité des facteurs étiologiques, d'une part, des thérapeutiques, d'autre part. Il faut remarquer cependant :

1° Que nous n'avons utilisé que des doses moyennes de Chlorpromazine (2 mgr./Kg.) très rarement renouvelées. La durée d'action d'une injection I.M. varie considérablement suivant les sujets, mais on peut l'évaluer en moyenne à 6 heures. Passé ce délai, le taux de 4560 R.P. n'est plus suffisant pour constituer une neuroplégie active.

2° Les antibiotiques ont été rarement utilisés (12 cas sur 32).

3° Dans la moitié des cas à peine (15 sur 32), la perfusion a été nécessaire et il s'agissait d'états toxiques confirmés. L'un de nos cas, moribond à l'entrée, a guéri sans perfusion. Nous avons donné les résultats de l'ionogramme d'un autre cas : Les perturbations indiscutables ont guéri par la simple réhydratation buccale.

4° L'issue du drame toxique se joue en quelques heures, à peine. Presque toutes les guérisons ont été obtenues en 48 heures au plus.

5° Plusieurs de ces observations ont été prises alors que la Chlorpromazine venait d'entrer dans l'arsenal thérapeutique. Nous n'en n'avions aucune expérience et la technique de son utilisation n'était pas au point.

6° Nous n'avons, à part un collapsus impressionnant mais bénin, observé aucun incident. La rétention d'urine, le météorisme abdominal, l'abolition du reflexe de déglutition et du reflexe tussigène ont été rarement observés.

7° Sur nos 32 malades, 9 étaient dans le coma au moment de l'intervention thérapeutique. 28 ont guéri, 4 sont décédés. L'un de ces décès est dû à l'évolution secondaire et tardive d'une encéphalite vaccinale non traitée par la Chlorpromazine.

CHAPITRE VI

UTILISATION DE LA CHLORPROMAZINE DANS LES HYPERTHERMIES

Nous avons essayé le 4560 R.P. dans différents types d'hyperthermie. Son action hypothermisante propre, la potentialisation des autres médicaments antithermiques qu'il provoque sont, chez l'enfant, d'un effet assez constant. Les défervescences obtenues sont, dans certains cas, spectaculaires. Il existe cependant des sujets qui, pour des raisons mal déterminées, résistent à la thérapeutique : ces cas semblent correspondre aux observations de résistance à l'hibernation rapportées chez l'adulte. Aucun critère ne permet d'établir d'avance si le 4560 R.P. fera baisser la température ou non. Le tempérament, la vigueur du malade, contrairement à ce qui a été dit, ne nous semblent pas entrer en ligne de compte. Il a en général été employé après échec des autres thérapeutiques dans les hyperthermies continuant à progresser. Il a été le plus souvent associé à la réfrigération par vessies de glace sur les carrefours vasculaires.

Il ne nous est pas possible de rapporter toutes les observations dans lesquelles nous avons utilisé l'effet hypothermisant et antithermique du 4560 R.P. Nous avons choisi les cas les plus suggestifs et voici ces quelques exemples :

OBS. 1675. — B... Jacqueline, 2 ans.

Broncho-pneumonie compliquant une rougeole grave avec état encéphalitique.

Au cours de la maladie, poussée fébrile à 41°. Enveloppement froid + 4560 R.P. 20 mgr. IV + camphre 5 cc. Une demi-heure plus tard la température est à 38°7 et continue à descendre pour atteindre 36°4 le lendemain matin.

Obs. 1759. — D... Guy, 13 mois. 11.820 gr.

Fait brutalement une poussée thermique à 40°5 expliquée par une rhinopharyngite banale.

Le lendemain, soudainement, l'enfant présente un véritable état de choc : faciès grippé, alternatives de pâleur et de rougeur, cyanose, collapsus. La ponction lombaire ramène un liquide normal.

Traitement : 4560 R.P. 12,5 mgr I.M.

Gardénal sodique 0,04 gr. I.M.

Percortène 2 mgr.

Camphre.

Paracentèse bilatérale.

La température tombe en une heure de 40°8 à 37°6, les symptômes s'amendent tous rapidement.

Il est à noter que l'injection de percortène, dont l'association est, pour certains auteurs, contrindiquée, n'a entraîné aucune conséquence fâcheuse.

Obs. F. 644. — D... Françoise, 5 ans.

Subit, le 26 mars, une appendicectomie : on trouve, à l'intervention, un appendice hyperhémie. Les suites locales sont simples, mais la température, oscillante, cède en deux jours à la pénicilline pour reprendre deux jours plus tard dès l'arrêt du traitement.

Entre alors dans le service le 1^{er} avril 1953, avec une température à 40°2, abattue. On note, à l'examen une matité de la base droite avec quelques râles crépitants. La radiographie révèle l'existence d'un abcès du poumon, et d'une adénopathie satellite.

Le 2 avril 1953, l'enfant présente une éruption scarlatiniforme évoquant une septicémie à streptocoques.

Le 4 avril 1953, l'état s'aggrave malgré les antibiotiques. L'aspect est celui d'une défaillance cardiaque, bruits du cœur sourds, tachycardie. On décide alors, devant cet état gravissime, d'instituer une thérapeutique neuroplégique.

A 15 heures : température 40°8, pouls irrégulier à 140.

A 16 h. 30 : 12 mgr. I.M. de 4560 R.P. + camphre + Digitale + glace sur la tête.

A 18 h. 30 : Vessie de glace sur le corps.

A 19 h. 30 : demi-comprimé d'aspirine, 39°8.

A 20 h. 30 : 38°9.

A 21 h. 30 : 37°9.

A 22 h. 30 : 37°5.

A 0 h. 30 : 37°1.

Dès lors, l'état s'améliore considérablement. Le lendemain, la température remonte légèrement dans l'après-midi. La desquama-

tion commence. Les signes de défaillance cardiaque ont rapidement cédé. L'enfant guérira sous l'influence des antibiotiques, la neuroplégie ayant permis de passer le cap dangereux.

OBS. F 610. — K... Irène, 6 ans et demi, 21.400 gr.

Cortico-surrénalome malin, pour lequel, après un bilan complet, est posée l'indication opératoire. Redoutant particulièrement l'hyperthermie post-opératoire, presque habituelle en pareil cas, toutes les précautions sont prises pour surveiller étroitement le taux des hormones et corriger rapidement tout trouble métabolique.

Malgré ces dispositions, 18 heures après l'intervention, la température monte à 41°5. On essaye, sans succès, la réfrigération, la quininé, les enveloppements, les lavements froids, la novocaïne intra-veineuse. L'état s'aggrave rapidement. On pratique alors une injection intra-musculaire de 25 mgr. de 4560 R.P. Le résultat est presque immédiat : La température tombe à 37°5 et l'état général est transformé. L'enfant quittera le service en état de guérison apparente. A noter une légère chute tensionnelle après l'injection de Largactil.

OBS. 1.016. — S... Joël, 5 mois, 5.850 gr.

Eczéma apparu à l'âge de 3 mois sans cause apparente. L'affection persiste malgré toutes les thérapeutiques : Vitamines F. et B., Prométhazine, Méthionine.

Depuis quelques jours, la dermatose s'infecte et l'enfant fait même un furoncle de la région occipitale traité et guéri par l'auromycine.

A l'entrée : température à 40° depuis 24 heures. Perte de poids de 1.000 gr. en une semaine. L'enfant pèse alors son poids de 2 mois.

L'eczéma est très étendu, atteignant la face, le cuir chevelu, le thorax avec bulles de pyodermite et adénopathies cervicales.

Traitement : Gardénal.

Camphre.

Salicylate 0,50.

Auréomycine 0,75.

Bain, en raison de l'hyperthermie.

L'examen O.R.L. est négatif.

L'eczéma se nettoie par le traitement local et général, la température baisse.

Mais le lendemain, l'enfant présente plusieurs accès fébriles à 41° avec dyspnée intense et déshydratation. L'état général décline

et devant la gravité habituelle de ces poussées thermiques chez un eczémateux, on fait :

Perfusion de 150 cc. de sang.

4560 R.P. 1 comprimé par jour en deux prises
de 12,5 mgr. pendant 2 jours.

L'amélioration est rapide, l'eczéma disparaît, la température tombe à 37°. La réapparition habituelle de l'eczéma se fera sur un mode mineur.

L'enfant quitte le service guéri au onzième jour, ayant repris 1.000 gr.

OBS. 1312. — P... Alexandre, 1 mois, 2.920 gr.

Avait présenté récemment une otite avec température à 40° et vomissements.

Pendant sa convalescence, reçoit pour ces vomissements, et alors que sa température était à 37°, un demi-comprimé (soit 12,5 mgr.) de 4560 R.P. per os. Quelques heures plus tard, température à 34°8, sans aucun signe d'intolérance. Reprend rapidement son équilibre thermique.

OBS. 31. — T... Santina, 3 mois, 3.980 gr.

Mongolienne qui, à la suite d'un épisode rhino-pharyngé, présente une pneumopathie.

A l'entrée : toux, dyspnée, légère cyanose. Enfant agitée, température à 41°2. Radioscopie : pneumopathie, gros cœur.

Traitement : 4560 R.P. 8 mgr I.M.

Cortisone 10 + 10 mgr.

Antibiotiques.

La température tombe à 36°8 en quelques heures et malgré le terrain défavorable, la guérison est rapidement obtenue. L'enfant mourra, d'ailleurs lors d'une hospitalisation ultérieure.

OBS. 11. — A... Jean-Pierre, 4 ans, 20 kilos.

Méningite tuberculeuse ; hospitalisé après cinq mois de traitement insuffisant à domicile. Blocage confirmé par l'électro-encéphalogramme.

On pratique alors une ponction ventriculaire. Deux jours après l'intervention, la température monte à 40° et l'enfant présente des crises d'hypertonie, avec recrudescence fébrile.

On institue alors un traitement par :

Sérum hypertonique.

Citrate de potassium.

4560 R.P. 25 mgr. I.M.

Lors d'une crise, on est même amené à faire :

Sérum hypertonique.

4560 R.P. 50 mgr. I.V.

Chaque fois les crises cèdent et la température baisse, mais la rechute inévitable survient. Dans les jours qui suivent, les troubles précités font place à une véritable rigidité de décérébration permanente. Le petit malade quitte le service dans le coma.

Ainsi nous avons collecté huit observations où le 4560 R.P. agissant sur des hyperthermies d'étiologies différentes, a été d'une remarquable efficacité.

En ce qui concerne les observations 1759 (état de choc), F. 644 (septicémie à streptocoque) F. 610 (hyperthermie après surrénalectomie) 1.016 (hyperthermie chez un eczémateux), on a l'impression que le médicament a été indispensable pour la sauvegarde du petit malade, uniquement de par son action symptomatique.

L'observation 1312 est citée pour démontrer, si besoin était, l'action hypothermisante du médicament.

Il convient cependant de noter que cette action est, dans une certaine mesure, inconstante : certains sujets « résistent » au médicament. Lorsque le 4.560 R.P., utilisé isolément, n'agit pas, il semble utile de lui associer un autre antipyrétique, dont il potentialise l'effet, et une réfrigération progressive. Ce dernier moyen devra être combiné à une administration de chlorpromazine, telle que le frisson soit toujours évité : en d'autres termes, la « déconnection » doit toujours être suffisante et l'adjonction des moyens physiques ne doit jamais provoquer de réaction du malade. Ce principe énoncé par Laborit pour l'hibernation, est également valable lorsqu'on lutte contre une hyperthermie de façon à ramener la température à la normale. La réaction au froid, nuisible en elle-même, doit être supprimée par le neuroplégique.

CHAPITRE VII

ACTION SYMPTOMATIQUE DE LA CHLORPROMAZINE SUR LES VOMISSEMENTS

L'étude pharmacodynamique du 4560 R.P. démontre l'efficacité de son action sur les vomissements d'origine centrale.

MM. G. Romagny et A. Frédérick dans une communication publiée en 1953, avaient rapporté les résultats encourageants de leurs applications cliniques chez le nourrisson (119).

Parmi les nombreux travaux parus sur la question, citons la communication récente de MM. P. Sédallian, R. Carron et L. Gaillard concluant à l'intérêt du neurologique dans les quintes émétisantes de la coqueluche : sur 21 malades, 16 ont vu disparaître leurs vomissements en 48 heures, les cinq autres ayant été notablement améliorés. Ces auteurs ont signalé, de plus, le danger qu'il y a à utiliser le médicament dans les quintes asphyxiantes, qui peuvent être suffisamment masquées pour tromper la surveillance exercée sur le petit malade.

La liste des indications où l'action anti-émétique du 4560 R.P. peut être utilisée, ne saurait être limitée ; citons parmi les plus intéressantes : les vomissements dits « habituels » du nourrisson, les vomissements des syndromes toxiques, des gastro-entérites, de la maladie acétonémique, et même des sténoses pyloriques.

OBS. F. 1047. — A... Alice, 5 ans.

Entre dans le service pour vomissements avec acétonémie ayant débuté il y a deux jours. La déshydratation est importante : l'ionogramme le confirme indiquant une baisse de la réserve alcaline qui est à 36,5 vol. avec p.H. à 7.1. De plus, il existe une hypokaliémie ; l'état général est franchement mauvais.

Le traitement avec perfusion et correction métabolique + trois comprimés (75 milligrammes) de Largactil par jour amène la guérison en 36 heures.

OBS. F. 856. — B... Marie, 2 ans et demi.

Vomissements acétonémiques secondaires à une broncho-alvéolite, ayant débuté il y a quatre jours.

A l'entrée : température à 40°2, déshydratation, agitation alternant avec des phases de somnolence, aspect toxique. Diarrhée aggravant les vomissements. L'ionogramme est très perturbé.

La perfusion avec correction métabolique, l'administration de :

4560 R.P. 8 mgr. I.M.

Novocaïne I.V.

Gardénal.

Méthionine.

Pénicilline — Streptomycine.

amène dans cet état grave l'apyrexie en 24 heures et une guérison rapide.

OBS. 1544. — G... Daniel, 14 jours, 3.500 gr.

Nourrisson vomissant depuis sa naissance par faute alimentaire. Une diététique correcte et l'adjonction de lait féminin à l'alimentation apportent une amélioration, puis l'enfant récidive, vomissant après chaque biberon. Le poids reste stationnaire. On donne 6 mgr. pro die de 4560 R.P. qui amène la guérison avec reprise de la courbe pondérale.

OBS. 1628. — F... Daniel, 21 jours, 2.900 gr.

Sténose du pylore.

Symptomatologie un peu atypique en ce sens que l'enfant vomit depuis sa naissance immédiatement après les repas. Poids stationnaire.

A l'entrée : ondes péristaltiques, mais à la radioscopie on note qu'une demi-heure après l'ingestion, la moitié du repas baryté a franchi le pylore. On donne, après lavage d'estomac, 6 milligrammes de 4560 R.P. pro die. Les vomissements cessent et l'enfant prend 260 gr. en six jours. Il garde cependant des régurgitations et des ondes péristaltiques.

Devant la persistance de cette symptomatologie anormale, on refait une radioscopie qui montre une élimination lente avec vomissement du repas baryté six heures après l'ingestion.

L'indication préparatoire est posée et l'on trouve à l'intervention une olive pylorique nette, qui est traitée par pylorotomie extra-muqueuse.

Dans les suites opératoires, les vomissements réapparaissent, calmés immédiatement par 6 mgr. de 4560 R.P. per os.

Obs. personnelle. — B... Régine, 6 mois.

Prématurée, ayant été « hibernée » à la naissance.

Cette enfant très nerveuse, née d'une union tardive vivement désirée par ses parents, était de plus attentivement soignée par sa grand-mère. Le comportement familial ne fait qu'aggraver les vomissements, apparus dès la naissance. L'épaississement des aliments, le gardénal, l'atropine, et de multiples thérapeutiques sont essayées sans succès n'apportant que des améliorations transitoires.

Vue à l'occasion d'un épisode diarrhéique dû à une faute alimentaire, on corrige le diététique et on donne 2 mgr./kg. de poids de 4560 R.P. L'agitation habituelle cesse, les vomissements disparaissent. La suppression du médicament, après huit et quinze jours d'administration, entraîne chaque fois une rechute. Un mois après le début du traitement, on peut finalement suspendre la thérapeutique; l'enfant ne vomit plus, a pris régulièrement du poids, son comportement est normal.

Obs. 1545. — B... Eliane, 2 mois, 3.480 gr.

A toujours vomi et n'a pas repris son poids de naissance à l'âge d'un mois. Présente, à la radioscopie, un estomac hypercontractile type maladie de Marfan.

La modification du régime, l'épaississement de l'alimentation ne donnent aucun résultat. On donne alors :

4560 R.P. 12 mgr. per os.

Potion de Marfan.

L'enfant, dès lors, prend du poids, mais la suppression de l'un des deux médicaments entraîne immédiatement une rechute.

Revue à la consultation du service trois mois plus tard, elle pèse alors 5.900 gr. On arrête la thérapeutique sans qu'aucune rechute ne s'ensuive.

OBSERVATION due à l'obligeance du Dr François. — M... Jacques
5 mois, 6.400 gr.

Eczémateux traité pour des poussées infectieuses sur sa dermatose.

Présente, le 17 décembre 1952, des vomissements en jét avec selles liquides sans atteinte de l'état général. L'examen est négatif et l'on donne :

Gardénal.

Extrait cortico-surrénal.

Carottes.

Sept heures plus tard, les vomissements et la diarrée ont empiré ; l'enfant a perdu 250 gr. dans la journée. Aspect prétoxique. On donne 37 mgr. de 4560 R.P. per os, soit 6 mgr./kg. Les vomissements sont immédiatement arrêtés, l'aspect s'améliore.

Trois jours plus tard, l'enfant a repris son poids, ne présente plus de troubles digestifs mais fait une poussée d'eczéma très importante.

Le 11 février 1953, apparition d'une coqueluche, qui, traitée par chloromycétine et un comprimé par jour de 4560 R.P., se passe sans incident notable, malgré le terrain.

Obs. 1.259. — S... Georges, 2 jours, 3.660 gr.

Vomissements par hyperkinésie, gastrique avec hoquet. On donne un quart de comprimé (6 mgr.) par jour avant un repas. Les vomissements cessent et l'enfant prend 140 gr. en 4 jours.

Obs. 1.167. — G... Arlette, 1 mois, 3.180 gr.

Vomissements depuis la naissance. Les rations sont insuffisantes. Correction du régime et 4560 R.P. à la dose de 6, puis 12 mgr. (en diminuant la dose progressivement ensuite) amènent la cessation des troubles.

Obs. 28. — D... Guy, 2 mois, 4.220 gr.

Méningite à para-méningocoques : déshydratation intense due aux vomissements qui aggravent la maladie. Le 4560 R.P. n'apporte aucune amélioration.

Obs. 1.094. — D... Serge, 10 mois, 9.100 gr.

Quintes émétisantes au cours d'une coqueluche entraînant une certaine déshydratation. On donne un demi-comprimé (12,5 mgr.) trois fois par jour de 4560 R.P. Les vomissements cessent immédiatement.

Il est à noter que cet enfant recevait en plus 9 centigrammes de gardénal par jour et du phénergan avec une tolérance parfaite, ce qui démontre les variations énormes de susceptibilité individuelle.

Nous avons donc onze observations ainsi réparties :

Deux cas de vomissements acétonémiques graves,

Quatre cas de vomissements par hyperkinésie gastrique,

Un cas de vomissements par alimentation insuffisante,

Un cas de coqueluche,
Un cas de méningite,
Un cas de sténose du pylore,
Un cas de vomissements chez un eczémateux.

Deux de ces observations demandent des commentaires :

1° La sténose du pylore ne saurait être guérie par le 4560 R.P. qui ne peut vaincre un obstacle organique. Mais le médicament est utile dans certains cas, pour calmer les vomissements d'origine centrale paraissant surajoutés au syndrome, comme c'était le cas dans notre observation.

2° Le 1560 R.P., de même, n'agit pas dans les vomissements méningitiques dus à une hypertension intra-cranienne.

Nous nous permettons de rappeler, à ce sujet, l'observation que nous avons publiée avec M. le Dr Boulez, où un syndrome méningé typique était apparu chez un enfant recevant de la chlorpromazine.

Comme l'avaient déjà fait remarquer MM. Romagny et Frédérich, l'action du Largactil sur les vomissements est donc purement symptomatique et ne dispense, en aucun cas, de la thérapeutique étiologique qui prime tout.



CHAPITRE VIII

ACTION DE LA CHLORPROMAZINE SUR LES CONVULSIONS DE L'ENFANT

La fréquence de ce symptôme chez l'enfant, sa banalité telle qu'on a pu la comparer aux frissons de l'adulte, mais aussi sa gravité lorsqu'il aboutit à un véritable état de mal, ont conduit à lui opposer, avec des fortunes diverses, de nombreuses thérapeutiques. L'efficacité incontestable, mais malheureusement inconstante, des barbituriques, devait être théoriquement renforcée par le 4560 R.P. à condition que les convulsions soient d'origine centrale.

De plus, l'expérimentation démontre, indépendamment de cette potentialisation, l'activité de la seule chlorpromazine.

Cliniquement cependant, les premières publications insistent sur le fait que le médicament reste sans effet sur l'accès comitial. Par contre, dans certains cas, il permettrait d'enrayer l'état de mal.

Nous étudierons son efficacité sur les convulsions des encéphalites dans un chapitre ultérieur.

OBS. G. 1.013. — P... Serge, 15 ans.

Présente une néphrite aiguë œdémateuse secondaire à une infection cutanée et rhinopharyngée.

Cinq jours plus tard survient une crise convulsive généralisée avec amaurose persistante. L'enfant reçoit alors :

Gardénaï : 0,04 I.M.

Novocaïne : 5 cc.

Sérum hypertonique : 50 cc.

Deux heures plus tard, il vomit et reprend une crise convulsive.

On installe une perfusion de sérum glucosé et on injecte 6 mgr. I.M. de 4560 R.P., puis, devant l'apparition d'un véritable état de mal, 8 mgr. I.V. L'accès est arrêté immédiatement, l'enfant revient calme. On injectera encore 5 mgr. I.V. quelques heures plus tard. A noter un incident probablement dû au neuroplégique: l'enfant, malgré la réhydratation, n'urine plus jusqu'au lendemain, sans que cette rétention passagère n'entraîne d'accident.

OBS. 32. — L... Gérard, 6 mois.

Entre dans le service pour hyperthermie avec vomissements, agitation intense.

On constate l'existence d'un syndrome méningé et la ponction lombaire confirme la méningite (le laboratoire mettra en cause le méningocoque).

Mais, quelques heures après son arrivée, l'enfant présente un état de mal convulsif avec température à 40°4.

Traitement :

Pénicilline I.M.

Sulfamides I.V.

Gardénal 0,12 gr. I.M.

4560 R.P. 12,5 mgr.

Perfusion.

La température tombe à 36°4 en quelques heures, l'état de mal cède rapidement. Mais l'enfant s'agite et on note l'apparition d'un météorisme intense, avec constipation, qui dureront 48 heures, malgré la prostigmine; incident dû au Largactil.

OBS. 1.111. — R... Jean-Claude, 15 mois.

Hydrocéphalie congénitale.

Entre dans le service pour état de mal convulsif avec hyperthermie.

A reçu sans succès 0,12 gr. de gardénal sodique I.M. et des barbituriques per os.

On injecte immédiatement 6 mgr. de 4560 R.P. Les convulsions cessent, la température tombe à 37° et l'enfant s'endort.

Ces trois observations confirment l'efficacité du 4560 R.P. dans l'état de mal convulsif. Nous l'avons administré deux fois après échec des barbituriques. Dans un autre cas, les deux médicaments ont été utilisés d'emblée en synergie.

Nous retrouverons, d'ailleurs, dans les chapitres suivants des exemples de l'effet anticonvulsivant du Largactil.

CHAPITRE IX

UTILISATION DE LA CHLORPROMAZINE DANS LES SYNDROMES ENCEPHALITIQUES

De par son action sur les centres nerveux, le 4560 R.P. devait être logiquement essayé dans les encéphalites. Jambon M. et ses collaborateurs puis Sorel R. publient les premiers cas d'encéphalites aiguës traitées par le 4560 R.P. et l'hibernation. Par la suite, les travaux se multiplient et les résultats se révèlent assez probants.

Là encore, la chlorpromazine agit avant tout comme thérapeutique symptomatique, calmant les convulsions, luttant contre l'hyperthermie, arrêtant les vomissements. Plus encore, elle apaise les réactions neuro-végétatives atténuant probablement la souffrance des centres dont les besoins métaboliques sont diminués et l'ischémie levée. Mais il ne faut logiquement attendre des résultats que si le médicament intervient de façon précoce avant que des lésions irréversibles ne se soient constituées. Par ailleurs, la chlorpromazine n'est qu'une thérapeutique de complément, d'attente qui ne peut rien si le traitement étiopathogénique, lorsqu'il est possible, n'est pas institué. Dans les encéphalites virales ou « allergiques », les premières publications permettaient de prévoir d'excellents résultats et nos observations semblent le confirmer, mais, en toute objectivité, il faut reconnaître que notre expérience est encore insuffisante et seul un chiffre plus important d'observations permettrait d'emporter la conviction.

OBS. 26. — R... Alain, 3 ans et demi.

Il s'agit d'un enfant hospitalisé pour état encéphalitique gravissime, état de mal convulsif et hyperthermie à 42°. Pas de selles depuis deux jours, anurie depuis 24 heures.

L'enfant est dans le coma, pâle, les yeux ternes. L'abdomen est météorisé : un examen neurologique rapide est négatif. La

ponction lombaire ramène un liquide clair. L'injection I.M. de 8 cgr. de Gardénal sodique et les enveloppements abaissent la température à 41° sans que cessent les convulsions. On administre alors 6 mgr. environ de 4560 R.P. par voie veineuse.

Les crises cessent rapidement et l'enfant s'endort. La température tombe à 38°3 puis remonte progressivement.

Cette amélioration persiste cependant 24 heures, puis l'état de mal et l'hyperthermie réapparaissent.

On injecte alors : Gardénal sodique 0,04 gr. I.M. + 4560 R.P. 6 mgr. I.M.

Une nouvelle amélioration s'ensuit, mais, au quatrième jour, le décès survient brutalement après une antrotomie.

OBS. 1.187. — G... Daniel, 14 mois et demi, 11.300 gr.

A présenté une angine il y a quelques jours.

La veille de l'hospitalisation l'enfant reste exposé une demi-heure au soleil puis brutalement commence à vomir, a de la diarrhée et fait une crise convulsive de type Bravais-Jackson à droite. Cette crise se transforme en véritable état de mal durant trente minutes, s'accompagnant de cyanose avec troubles respiratoires et coma.

A l'entrée : la température est à 40°, les crises se sont atténuées mais le petit malade est dans le coma.

On note l'existence d'une otite. La ponction lombaire ramène un liquide contenant :

1 élément au mm³.
0,20 gr. d'albumine.
1,65 gr. de sucre.

L'injection immédiate de :

Gardénal sodique 0,04 gr. I.M.
4560 R.P. 12,5 mgr. I.V.
Pénicilline 1 million d'U.O.

amène l'apyrexie et la guérison en 24 heures. On pratique quelques jours plus tard un électro-encéphalogramme qui montre un tracé normal. L'enfant quitte le service au sixième jour.

OBS. G. 723. — G... Georges, 10 ans.

L'affection a débuté il y a huit jours par de l'herpès. Cette éruption sera suivie rapidement de céphalées avec vomissements.

A l'entrée : enfant conscient, température à 39°5, céphalées, agitation marquée. L'examen neurologique ne révèle que l'existence de secousses oculaires.

Traitement : 4560 R.P. 25 mgr. per os.
Sérum hypertonique I.V.
Novocaïne I.V.
Gardénal sodique 0,04 gr. I.M.
Auréomycine.

La température tombe rapidement à 37° mais l'enfant reste agité.

Le lendemain nouvelle poussée thermique avec état stationnaire. Le traitement est ainsi modifié :

4560 R.P. 12, 5 mgr. I.M.	} pro die
Gardénal sodique 0,04 gr. I.M.	
Novocaïne I.V.	
Auréomycine I.V.	

Cette thérapeutique est poursuivie pendant trois jours. Le petit malade présente alors une crise de type comitial généralisée. On augmente alors les doses :

4560 R.P. 25 mgr. I.M.	} pro die
Gardénal sodique 0,08 gr. I.M.	

Deux jours après l'état s'améliore : l'agitation cesse, la température tombe définitivement à la normale, l'enfant commence à jouer. Cette amélioration se poursuivra dès lors malgré l'arrêt du traitement mais la guérison ne sera acquise qu'au prix d'un syndrome parkinsonien séquellaire.

OBS. 45. — C... Marie, 2 ans et demi.

Entre dans le service pour état de mal convulsif. Il s'agit d'une enfant née prématurée qui depuis la veille présentait des vomissements.

Le jour de son hospitalisation apparition brutale à 10 heures du matin de convulsions avec perte de connaissance et hyperthermie.

A l'entrée à 17 heures : convulsions localisées dans la moitié gauche du corps avec déviation conjuguée de la tête et des yeux. Température s'élevant rapidement à 41°8, coma. Pas de signes neurologiques d'examen à l'exception d'une hyperréflexivité tendineuse à gauche. La radioscopie est négative. La ponction lombaire retire un liquide clair contenant :

26 éléments au mm³.
0 g. 80 d'albumine.
0 g. 70 de sucre.

On fait immédiatement :

Enveloppements.

• Camphre.

Caféine.

Sérum hypertonique glucosé I.V.

Gardénal sodique 0,08 I.M.

4560 R.P. 12,5 mgr. I.M.

Malgré ce traitement le décès survient deux heures plus tard en état de mal convulsif.

La vérification anatomique montre une phlébite du sinus longitudinal supérieur et un œdème de la substance blanche du centre ovale, tel qu'il est transformé en une véritable bouillie diffluente presque liquide.

Obs. 12. — J... Joelle, 2 ans et demi.

Subit le 9 février une mastoïdectomie à la suite de laquelle apparaît un état toxique et encéphalitique.

Entre le lendemain dans le service : coma, convulsions, signes de collapsus, diarrhée intense. L'examen permet de retenir un signe de Babinski à gauche.

On pratique à 13 heures, alors que la température est à 39°, une perfusion et on donne 12,5 mgr. per os de 4560 R.P.

Deux heures plus tard on injecte quatre centigrammes de gardénal sodique I.M.

A 18 heures l'enfant vomit. On injecte alors 6 mgr. de 4560 I.M. et 150 cc. de sang.

A 20 heures la température remonte à 41°, l'état s'aggrave, le pouls devient imperceptible.

On commence alors la réfrigération progressive : enveloppement puis glace. On ajoute une injection I.V. de Novocaïne. Dix minutes plus tard l'état est toujours gravissime. Les convulsions réapparaissent. On injecte dans le liquide de perfusion 25 mmgr. de 4560 R.P. L'enfant immédiatement est améliorée : elle réagit, se plaint, le pouls est mieux frappé.

La température qui était encore à 40°1 à 21 heures tombe à 38°3 le lendemain à 9 heures. L'enfant est alors nettement améliorée, le pouls est bon mais la diarrhée persiste et l'abdomen est météorisé. A noter une abondante émission d'urine.

Par la suite on constatera la réapparition passagère des convulsions. Mais au moment où l'on pouvait espérer la guérison l'enfant présente un pneumothorax suffocant dû à une staphylococcie pulmonaire. Cette complication amène la mort le 15 février soit au sixième jour.

OBS. 20. — G..., 8 mois, 6.460 gr.

Etat toxique et encéphalitique.

L'affection débute le 14 février 1954 par un état toxique.

Le 17 février l'enfant est comateux déshydraté, sa température est à 40°8.

A 8 heures on met en route une perfusion veineuse et on injecte 12,5 mgr. de Largatil + Pénicilline par voie intra-musculaire. A 10 heures trente minutes, la température est à 37°8, l'enfant va mieux, s'agite. Mais trois heures plus tard nouvelle poussée thermique à 40°5 avec trémulations de type convulsif des extrémités, mouvements choréiques, secousses musculaires. L'enfant gémit. On injecte 12,5 mg. de Largactil I.M. puis une heure plus tard, soit à 14 heures trente, 12,5 mg. I.V.

A dix-sept heures la température est à 38°5, on injecte 0,04 gr. de Gardénal sodique puis à 18 heures, 12,5 mgr. I. M. de Largactil et 0,02 gr. de Gardénal sodique. La température continue à descendre progressivement pour atteindre 37° à 22 h. On redonne alors 4560 R.P. I.M. 12,5 mg - Gardénal sodique I.M. 0,02 gr. La température se maintient pendant la nuit aux environs de 37° mais le petit malade présente des régurgitations sanglantes.

Le 18 février, à 5 heures 30, on injecte 4560 R.P. : 12,5 mgr. I.M. + Gardénal 0,02 gr. I. M. La baisse thermique s'accroît : à 14 heures température à 35°2, l'enfant ne déglutit plus, ses gencives et sa muqueuse buccale saignent, on note une hyperéfectivité intense. On donne Camphre, coagulants, oxygène et on réchauffe progressivement le petit malade. Néanmoins la température qui est à 35° à 16 heures n'atteindra 37° qu'à 20 heures.

L'état de l'enfant est alors meilleur, le faciès est rose, les troubles nerveux ont cessé, le coma s'est dissipé.

Le 19 à 3 heures 30 les convulsions apparaissent, ne cédant pas au Gardénal. A 5 heures des troubles respiratoires avec cyanose amènent une aggravation rapide et le décès survient à 6 heures 45 par syncope et asphyxie.

Nos six observations comportent donc quatre décès. Deux de ces issues fatales ont été entraînées par des complications : antrite pour l'un, pneumothorax suffocant pour l'autre. L'action du 4560 R.P. sur la symptomatologie ne s'est trouvée en défaut que dans un seul cas : celui d'une phlébite cérébrale dont l'évolution anatomique ne laissait aucun espoir. Cependant, lorsque le processus de l'affection n'a pas cette acuité, on peut espérer que le médicament en association avec le Gardénal calmera les crises convulsives et évitera une hyperthermie fatale. Enfin, nous avons eu l'impression que, dans certains cas la neuroplégie,

au même titre que l'hibernation gagne du temps et permet aux autres thérapeutiques d'agir dans la mesure où cette action est possible.

Dans une communication récente à la Réunion Lyonnaise de Pédiatrie, MM. R. Bernard, L. Montagnie, P. Mastraggi et C. Raybaud ont rapporté une observation d'encéphalite basilaire traitée par la chlorpromazine associée au Gardénal, à la novocaïne, à l'auréomycine et aux transfusions. La guérison est obtenue cliniquement mais l'enfant garde des séquelles électro-encéphalographiques. Ces auteurs rappellent, de plus, les observations publiées jusqu'à maintenant (11 en tout) où l'hibernation a donné d'excellents résultats. Il s'agissait d'encéphalites survenues au cours ou au décours de maladies infectieuses diverses : coqueluche, grippe, varicelle, rougeole.

Ainsi, l'utilisation de chlorpromazine semble être intéressante dans les encéphalites. De par ses propriétés hypothermisantes et anticonvulsives, elle réalise une médication symptomatique d'appoint non négligeable.

Mais l'expérimentation clinique est encore insuffisante pour que des conclusions formelles puissent être tirées d'une littérature qui ne comporte que quelques dizaines de cas.

CHAPITRE X

LA CHLORPROMAZINE DANS LA CHOREE DE SEYDENHAM

La chorée de Seydenham ne paraissait pas, *a priori*, et si l'on se réfère à l'étude pharmacodynamique, représenter une indication majeure du 4560 R.P. Cependant, son origine psychogène, le terrain particulier sur lequel elle survient assez souvent, l'action sédatrice du médicament réalisent un ensemble de présomptions qui permettaient d'espérer des résultats.

Récemment, MM. J. Chaptal, R. Jean, Mme Cl. Campo et M. G. Olivier ont rapporté huit observations avec disparition des mouvements anormaux en huit jours. Ces résultats paraissent totalement discordants avec nos observations, mais nous croyons pouvoir expliquer cette divergence par le fait que les auteurs précités ont utilisé d'autres médications simultanément et non pas, comme nous l'avons fait, le 4560 R.P. seul.

Obs. F. 1.046. — T... Monique, 10 ans.

Présente une chorée de Seydenham typique avec troubles de la parole et de l'écriture.

Reçoit :

Barbituriques : 15 centigrammes.
4560 R.P. : 2 comprimés (50 mgr.)

pendant cinq jours.

Puis, pendant douze jours :

Barbituriques : 0,15 mgr.
4560 R.P. : 3 comprimés (75 mgr.)
Phénergan : 15 mgr. en sirop.

L'agitation, intense à l'entrée, diminue légèrement, mais les mouvements choréiques sont inchangés. L'enfant guérira par administration de beurre arsenical.

Obs. F. 980. — L... Yvette, 14 ans.

Chorée psychogène avec troubles de la parole et de la marche.
Reçoit 12,5 mgr. deux fois par jour en injection I.M. pendant huit jours.

Dès le cinquième jour, l'enfant est calmée, l'amélioration est nette, mais un tableau d'hébéphrénie et de catatonie se substitue à la chorée et guérira ultérieurement par un traitement psychiatrique.

Obs. F. 905. — P... Colette, 15 ans.

Rhumatisme articulaire aigu avec chorée sans localisation cardiaque en 1946.

Récidives en 1949, 1951 et décembre 1953.

Entre à cette époque dans le service où l'on institue un traitement avec :

4560 R.P. 2 comprimés (50 mgr.) pendant 8 jours

Puis :

4560 R.P. 3 comprimés (75 mgr.)

+ Barbituriques 30 centigrammes.

pendant cinq jours.

Enfin :

4560 R.P. 4 comprimés (100 mgr.)

Barbituriques 30 centigrammes.

pendant six jours.

Malgré ce traitement, aucune modification des mouvements choréiques n'est obtenue.

OBSERVATION due à l'obligeance de M. le docteur MONNET.

R... Claude, 10 ans.

Chorée grave.

Depuis huit jours, agitation, névrose obsessionnelle.

A l'entrée : agitation incessante et désordonnée prédominant aux membres supérieurs, troubles de la démarche prononcés, tics du visage, état confusionnel.

Taux d'antistreptokinase et d'antihyaluronidase streptococcique très élevé.

On donne 50, puis 75, puis 100 mgr. de 4560 R.P. par jour, pour redescendre progressivement à 25 mgr. Reçoit, en même temps, des doses croissantes de barbituriques atteignant 40 mgr. par jour. Le traitement à la chlorpromazine dure quarante jours en tout, dont treize pendant lesquels l'enfant reçoit un maximum de 100 mgr. de Largactil pro die.

Au quinzième jour, l'agitation est violente, l'enfant ne dort absolument pas le jour malgré l'isolement et présente des manifestations oniriques.

Devant les résultats fournis par le laboratoire et l'échec du Largactil, on ajoute au traitement précité de l'ACTH, puis de la Cortisone et des Sulfamides.

Les résultats sont très favorables et quinze jours après le début de ce traitement mixte, l'enfant est pratiquement guéri, les mouvements involontaires ont disparu, ainsi que l'état confusionnel.

OBS. G. 906. — C... Gabriel, 10 ans.

Chorée de Seydenham d'apparition brutale, évoluant depuis quinze jours.

A l'entrée : agitation intense, trouble de la démarche.

Reçoit deux comprimés (40 mgr.) par jour de 4560 R.P. sans succès.

Guérison ultérieure par le beurre arsenical.

OBS. F. 763. — A... Marie, 13 ans.

Présente en juin 1953 une chorée rhumatismale avec agitation intense, troubles de la démarche et de la parole.

Traitement :

Beurre arsenical.

4560 R.P. 3 comprimés (75 mgr.)

isolement.

L'enfant reste très agitée, ne peut ni parler, ni manger seule.

On donne alors :

4560 R.P. 2 comprimés (50 mgr.).

Cortisone 100 mgr.

Barbituriques 0,10 gr.

La durée totale du traitement par la chlorpromazine est de 25 jours.

Dès l'institution du traitement hormonal, l'état s'améliore et la guérison est rapidement obtenue.

En mars 1954, l'enfant fait une récurrence. On donne alors :

4560 R.P. deux comprimés par jour pendant neuf jours + Pénicilline + beurre arsenical.

L'état s'aggrave et on prescrit un nouveau traitement hormonal (Cortisone) qui amène la guérison.

Ces six observations démontrent l'échec du 4560 R.P. administré isolément. Nous avons cherché les raisons pour lesquelles nos observations ne concordaient pas avec les résultats obtenus par M. Chaptal et ses collaborateurs d'une part, M. Bernard et ses collaborateurs d'autre part. Nous avons constaté que ces deux auteurs avaient en même temps que le Largactil administré, de la Cortisone à leurs malades. Or, nous citons la communication de M. Bernard : « Si la Cortisone permet d'obtenir des résultats très satisfaisants, quoiqu'inconstants, dans les chorées aiguës, elle ne nous a jamais donné une sédation aussi spectaculaire et une guérison aussi rapide. »

Il semble donc bien que ce soit l'association Cortisone-Largactil qui donne les meilleurs résultats.

Par ailleurs, l'association Largactil-beurre arsenical, si elle n'a entraîné chez nos malades aucun accident, théoriquement peu probable, de potentialisation, s'est soldée deux fois par un échec, alors que le beurre arsenical a guéri deux de nos enfants.

Pour M. Bernard, l'efficacité du traitement mixte Largactil-Cortisone s'expliquerait par le fait que le premier joue un rôle de sédatif nerveux et de déconnecteur, alors que l'hormone surrénale agit comme anti-inflammatoire bloquant les réactions de la microglie des noyaux gris centraux.

Quoi qu'il en soit, selon M. Chaptal, la thérapeutique neuroplégique et hormonale doit être poursuivie pendant une durée minima de quinze jours pour éviter toute rechute.

Les doses utilisées sont, dans la chorée, généralement fortes par rapport aux doses habituelles. Dans les cas graves, il semble qu'il y ait intérêt à associer les barbituriques.

Nous concluons donc ce chapitre en résumant les résultats des observations publiées et de nos propres observations : Le 4560 R.P. paraît posséder une action symptomatique faible ou nulle sur la chorée de Seydenham, mais son association avec la cortisone pourrait donner de bons résultats.

CHAPITRE XI

INDICATIONS DIVERSES DE LA CHLORPROMAZINE

Nous avons classé, sous cette rubrique, quelques indications signalées récemment dans la littérature, et dont nous n'avons peu ou pas d'observations à rapporter.

L'asthme a été traité par le 4560 R.P. avec souvent de bons résultats. Le mécanisme d'action du médicament dans la maladie est, sinon discuté, pratiquement ignoré.

M. Cl. Perpère, puis MM. M. Linquette, A. Jacquelin et collaborateurs ont précisé les modalités de cette application thérapeutique chez l'adulte. Aux observations que nous avons déjà rapportées avec M. le Docteur Boulez, nous ajouterons deux nouveaux cas :

OBS. F. 843. — M... Monique, 3 ans et demi.

Présente un état de mal asthmatique impressionnant. L'oxygénothérapie, l'aminophylline, le phénergan, l'extract thébaïque, la cortisone, sont essayés sans succès pendant trois jours.

On donne alors à l'enfant 37 milligrammes par jour de Largactil per os en continuant la cortisone. La dyspnée cesse rapidement, les crises s'arrêtent.

OBS. 1460. — N... Gérard, 19 mois.

Hospitalisé pour température élevée avec dyspnée intense, vomissements, déshydratation.

On note à l'examen de nombreux râles de broncho-alvéolite.

Reçoit 20 mgr. de 4560 R.P. per os + oxygénothérapie.

La guérison est obtenue en deux jours.

Aux manifestations respiratoires de type asthmatique, il

faut rattacher d'autres indications intéressant le même appareil :

— Les états laryngés aigus graves de l'enfance.

(R. Didier, Mme Minguet et Zana.)

— Les laryngites suffocantes et les perforations pulmonaires au cours des pneumopathies bulleuses.

(MM. M. Lelong, R. Joseph, J. Vialatte, F. Alison et G. David)

En ce qui concerne les affections psychiatriques et neurologiques, le 4560 R.P. a été utilisé :

Dans les neuroses d'angoisse, l'agitation motrice et l'excitation maniaque ou hypomaniaque.

(MM. Heuyer, Giraud et Galibert, M. Kohler et Mlle Bourjade).

— Dans les poliomyélites et les poliobulbites.

(M. S. Thieffry, Mme C. Martin et M. P. Lucet, MM. R. Bernard, L. Montagne, P. Mastraggi et C. Raybaud).

— Dans le tétanos, l'énumération des cas rapportés serait beaucoup plus importante.

— Dans l'hémorragie méningée du nouveau-né, MM. Notter et Boulez ont rapporté un cas heureux de déconnection neuro-végétative.

— Nous avons rapporté, dans la communication précitée, des cas d'anorexie de l'enfant traités par le 4560 R.P.

Les succès obtenus chez l'adulte, dans les dermatoses prurigineuses permettent de penser qu'une telle indication peut se retrouver, bien que, rarement, chez l'enfant.

CHAPITRE XII

L'HIBERNATION CHEZ L'ENFANT

Ce fut un des premiers modes d'utilisation de la chlorpromazine chez le nourrisson. Il est certain que cette technique fut employée avec succès : de nombreuses publications en témoignent.

Cependant, une confusion de terme fut créée peu à peu entre traitement neurolégitique et hibernation. Par extension, l'emploi de la seule chlorpromazine fut même qualifié d'« hibernation ».

Bien que la question soit encore débattue, il semble que l'on doive réserver ce terme aux cas où la déconnection neurovégétative combinée à la réfrigération amène une hypothermie.

Ainsi définies, les indications de la méthode paraissent assez restreintes en médecine infantile. Nous avons déjà signalé les inconvénients qui en découlent chez le nourrisson. Il faut y ajouter la nécessité d'avoir un personnel suffisant et entraîné à cette technique du fait de la surveillance rigoureuse qu'il est indispensable d'exercer sur le malade.

Nous avons hiberné quatre malades selon la méthode de Laborit. Nous n'entrerons pas dans le détail de la technique. Nous précisons simplement avoir utilisé le mélange Phénergan-Largactil-Dolosal pour obtenir une hyperthermie aux environs de 35°5. Voici le résumé de nos observations :

OBS. 63. — M... Solange, 17 mois.

Subit une opération de Blalock pour tétralogie de Fallot.

Immédiatement après l'intervention l'enfant présente une hyperthermie à 41°.

Une hibernation de cinq jours apporte une amélioration considérable de l'état de la petite malade.

Un mois plus tard le décès surviendra par oblitération de l'anastomose.

OBS. 55. — B... Micheline, 5 ans.

Etat toxique et septicémie à staphylocoques secondaires à une plaie infectée du pied. Localisation péritonéale.

Décès par syncope après 23 heures d'hibernation.

OBS. 49. — N... Elie, 4 ans et demi.

Encéphalite hémorragique dont les premiers signes datent de trois jours. Etat de mal convulsif hyperthermie, coma, troubles respiratoires avec longues pauses.

Décès après quelques heures seulement d'hibernation.

OBS. 43. — M... Yvette, 2 ans.

Méningite à méningocoque entrée dans un état gravissime. Hyperthermie à 41°7. On constate alors l'apparition d'une néphrite. L'enfant supporte bien le réchauffement, mais meurt trois jours après.

Ces quatre cas d'états gravissimes ne tendent pas à démontrer l'échec de la méthode. Mais les modalités techniques de l'hibernation chez l'enfant étaient alors et demeurent mal précisées. Par ailleurs, il est certain qu'un moyen d'attente ne peut réparer, par lui-même, des lésions anatomiques irréversibles. Il semble donc que l'hibernation soit indiquée comme l'aboutissement d'une neuroplégie, d'une déconnection progressivement poussée dans un état grave, où l'on peut espérer qu'un gain de temps permettra la réparation des lésions anatomiques.

Il est encore trop tôt pour juger les résultats de cette technique dans ses applications purement médicales chez l'enfant.

Mais les modifications des échanges liquidiens, des besoins caloriques qu'elle entraîne, l'instabilité même de ces modifications apportent une incertitude qui ne permet plus une correction métabolique efficace ; c'est là un des principaux dangers de l'hibernation chez l'enfant, moyen thérapeutique auquel la neuroplégie simple est toujours préférable.

Bien que la question soit à la limite du sujet qui nous est imparti, nous ne saurions conclure sans dire quelques mots sur l'hibernation du prématuré.

Il semble que l'emploi systématique de la méthode de Labo-

rit soit, selon ses promoteurs eux-mêmes, un abus non seulement inefficace mais dangereux. Des communications faites aux IV^{es} Journées d'Etudes et d'Information sur le nouveau-né et le prématuré, il ressort qu'il s'agit là d'une méthode d'exception ne trouvant ses indications que dans les cas désespérés, chez des enfants moribonds. Tous les auteurs qui ont participé à ces Journées insistent :

1° Sur les difficultés d'une technique qui se doit d'être rigoureuse et précise.

2° Sur le fait qu'une telle innovation n'est peut-être pas sans danger (en particulier, des thromboses vasculaires ont été signalées assez fréquemment lors de la période de réchauffement).

3° Sur les incertitudes d'une innovation qui demande encore de nombreux travaux pour être mise au point.

4° Sur l'« impression favorable » qui se dégage des premiers résultats obtenus sans qu'il soit, en l'état actuel des choses, possible de donner plus de précision.

Quoi qu'il en soit, nous citerons presque textuellement M. Rossier et Mme Inga Holm en écrivant que la plus grande prudence s'impose dans l'administration du 4560 R.P. et dans l'interprétation des résultats.

Ces considérations demeurent non moins valables pour le nourrisson et l'enfant. L'hibernation demeure, pour l'instant, une méthode d'exception dont la mise au point s'impose.

CONCLUSIONS

1° La Chlorpromazine présente un intérêt certain en médecine infantile en raison de ses propriétés hypothermisantes, antipyrétiques, antiémétiques, sédatives, adrénalinolytiques et comme stabilisateur du système neuro-végétatif.

2° Son mode d'action reste discuté.

3° Sa toxicité est négligeable aux doses thérapeutiques à condition de respecter certaines précautions simples.

4° Nos observations ont démontré son utilité dans les syndromes neuro-toxiques, les vomissements quelle que soit leur étiologie, les convulsions surtout hyperpyrétiques, certaines affections psychiatriques telles que les névroses, les encéphalites et, d'une manière générale, dans les syndromes neuro-végétatifs. L'asthme, certaines anorexies peuvent être améliorés par le médicament. Son intérêt nous semble plus discutable dans les chorées.

Vu :

Le Doyen,
HERMANN.

Vu :

Le Président de la Thèse,
BERNHEIM.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 19 Juin 1954

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
A. ALLIX.

BIBLIOGRAPHIE

Limitée au mode d'action et aux applications en médecine infantile de la Chlorpromazine, arrêtée à juin 1954.

1. --- ARON E., CHAMBON Y., et VOISIN A. — Action d'un végétolytique sur la réaction hypophyso-surrénalienne du rat blanc. Application au dosage pratique des substances corticotropes. — *Académie de Médecine*, séance du 21 juillet 1953, in *Bulletin*, t. 137, n°s 25, 26 et 27, 1953.
2. --- AUBERTIN E., MARTIN-DUPONT Cl., et TAVERNIER J. — Tentative de suicide par la chlorpromazine et le phénobarbital. — *Société Médicale des Hôpitaux de Bordeaux*, séance du 6 avril 1954.
3. BARIETY M., KOHLER D., BARBE M. et PICTET L. — Recherches sur l'action des ganglioplégiques dans l'œdème aigu expérimental provoqué chez le lapin par l'administration d'adrénaline. — *Académie des Sciences*, séance du 8 juin 1953, in *compte-rendus*, t. 236, n° 23.
4. BARIETY M., KOHLER D. et BARBE M. — Action potentialisatrice des ganglioplégiques sur certains effets de l'intoxication barbiturique aiguë chez le lapin. — *Académie des sciences*, séance du 29 juin 1953, in *compte-rendus*, t. 236, n° 26.
5. BENAZET F., DELRIEU A., CAMELIN A. et SOHIER R. — Tétanos traité sous anesthésie potentialisée. — *Bulletin et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, n°s 1 et 2, 1953.
6. BENELLI C., GEYER A. et ROUGIER. — Essai d'interprétation du rôle des médiateurs chimiques dans les conséquences vaso-motrices des irritations végétatives chez le lapin (Action comparée du 3554 R.P. et du 4560 R.P.) *Journal de physiologie*, t. 45, n° 1, 1953.
7. BENHAMOU Ed. et DESTAING F. — Les éléments de la surveillance du traitement d'une méningite tuberculeuse. *Revue du Praticien*, t. 3, n° 20, 11 juillet 1953.
8. BERNARD R., MONTAGNIE L., MAESTRAGGI P. et RAYBAUD C. — Premiers essais du 4560 R.P. en neurologie infantile (encéphalite, chorée, létanos). — *Société de Pédiatrie de la Région Provençale*. Séance du 6 décembre 1953.

9. — BOREAU Th., DAVID G. et RIEUNAU-SERRA J. — L'hibernation chez le nouveau-né et le nourrisson. — *In pratique de l'hibernothérapie, Paris, Masson, Ed. 1954.*
10. — BOUCOMONT J., SALVAING J. et ROUJON J. — Premiers essais de la chlorpromazine (4560 R.P.) dans le traitement de la toxicose infantile. — *Société des Sciences médicales de Montpellier*, Séance du 13 février 1953.
11. — BOVET D. — Aspects pharmacodynamiques des ganglioplégiques à fonction ammonium quaternaire récemment introduits en chirurgie comme adjuvants de l'anesthésie. *Congrès autrichien d'anesthésiologie, Velden 17-19 mai 1953.*
12. — BOULEZ N. et MARCAKIS R. — Essai du 4560 R.P. (Largactil) en Thérapeutique infantile. — *Réunion lyonnaise de Pédiatrie*, séance du 14 mars 1954.
13. — BOYD E. M., CASSEL W. A., et BOYD C. E. — Prevention of Apomorphine induced vomiting by (diméthylamino-N-propyl 3) — N-(2 chloro-)phénothiazine hydrochloride. — *Federation Proceedings*, vol. 12, n° 1, mars 1953.
14. — BRUNAUD M., BRUNAUD S. et DECOURT Ph. — Action de la chlorpromazine sur l'adrénalino-sécrétion surrénale. — *Société de Biologie*, séance du 21 novembre 1953.
15. — BRUNEL D. et RIBSTEIN M. — La chlorpromazine (4560 R.P.) dans les accidents neuro-végétatifs de la toxicose du nourrisson. — *Société des Sciences médicales de Montpellier*, séance du 13 février 1953.
16. — CAHN J., DUBRASQUET M., BOUCHER M. et PIERRE R. — Etude de l'effet inhibiteur des antihistaminiques, des ganglioplégiques et des anesthésiques locaux sur l'hyaluronidase. — *Anesthésie et Analgésie*, t. 9, n° 2, juin 1952.
17. — CAHN J., DUBRASQUET M. et GEORGES G. — Réactions hypophyso-cortico-surrénales pendant l'hibernation. — *Anesthésie et analgésie*, t. 10, n° 1, février 1953.
18. — CAHN J., DUBRASQUET M. et MELON J. M. — Action de l'anesthésie potentialisée et de l'hibernation sur l'infarctus expérimental du myocarde. — *Anesthésie et Analgésie*, t. 10, n° 1, février 1953.
19. — CAHN J., DUBRASQUET M., GEORGES G. et PIERRE R. — Corps thyroïde et hibernation artificielle. — *Anesthésie et Analgésie*, t. 10, n° 3, septembre 1953.
20. — CAHN J., MELON J. M. et DUBRASQUET M. — Excitabilité cardiaque et hibernation artificielle. — *Compte rendus de la Société de Biologie*, t. 147, n° 13-14, juillet 1953.
21. — Le cœur sous hibernation artificielle. — *Anesthésie et Analgésie*, t. 10, n° 3, septembre 1953.
22. — CAHN J., DUBRASQUET M., GEORGES G., MELON J. M. et PIERRE R. — Physio-pathologie de l'hiberné artificiel. — *In Pratique de l'hibernothérapie, Paris, Masson Ed. 1954.*

23. — CATHALA H. P. et POCIDALO J. J. — Sur les effets de l'injection dans les ventricules cérébraux du chien du chlorhydrate de diméthylamino-propyl N Chloro-phénothiazine (4560 R.P.). Action centrale de ce produit. — *Compte rendus de la Société de Biologie*, t. 146, n° 21-22, novembre 1952.
24. — CHAPTAL J., JEAN R., Mme CAMPO Cl. et OLIVIER G. — Action du chlorpromazine (Largactil) sur le syndrome choréique de l'enfant. — *Société des Sciences médicales et biologiques de Montpellier*, séance du 12 février 1954.
25. — CHARONNAT R. et LECHAT P. — Influence de la température interne de l'animal sur l'anesthésie de la cornée du lapin; remarque sur la potentialisation. — *Académie de Pharmacie*, séance du 3 décembre 1952.
26. — Réalisation d'une anesthésie locale sans anesthésique et sans applications locales. Etude d'un mécanisme d'action. — *Annales pharmaceutiques françaises*, t. 11, n° 7-8 juillet-août 1953.
27. — Sur le phénomène de réveil de l'anesthésie cornéenne. — *Thérapie*, t. 8, n° 5, 1953.
28. — CHAUCHARD B. et CHAUCHARD M. P. — Comparaison de l'action paralysante ortho et parasympathique de quelques ganglioplégiques. — *Compte rendus de la Société de Biologie*, t. 146, n° 7, 8 avril 1952.
29. — Les effets de quelques ganglioplégiques sur l'excitabilité nerveuse centrale et l'excitabilité viscérale. — *Compte rendus de la Société de Biologie*, t. 146, n° 9, 10 mai 52.
30. — Réactions anaphylactiques du système nerveux végétatif. — *Compte rendus de la Société de Biologie*, t. 146, n° 21, 22 novembre 1952.
31. — Suppression pharmacodynamique des métachronoses réflexes sympathiques. — *Compte rendus de la Société de Biologie*, t. 146, n° 21, 22 novembre 1952.
32. — CHEDID Ph. et FARJALLAH. — Note préliminaire sur neuf cas d'hibernation artificielle chez des nourrissons en état pré-agonique. — *Journées médicales de la Faculté Française de médecine et de pharmacie de Beyrouth*, 13-16 novembre 1952.
33. — CHEYMOL J. et LEVASSORT C. — Chlorpromazine et résistance à l'hypoxie. — *Bulletin de la Société de Chimie Biologique*, t. 35, n° 8, 1953.
34. — COURVOISIER S., FOURNEL J., DUCROT R., KOLSKY M. et KÖTSCHET P. — Propriétés pharmacodynamiques du chlorhydrate de chloro 3 (diméthylamino-3 — propyl) — 10 phénothiazine (4560 R.P.). — *Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie*, vol. 92, fasc. III-IV, 1^{er} janvier 1953.

35. — COUTHIER J. — Etude physio-pathologique du retentissement cardio-vasculaire du 4560 R.P. — *Thèse Lille* 1953.
36. — DAVID G. — Bases physiologiques de l'hibernation artificielle. — *IV^e Journées d'études et d'information sur le nouveau-né et le prématuré*, Paris 19-20 octobre 1953.
37. — L'Hibernation artificielle en chirurgie infantile. — *Entretiens de Bichat*, Paris, 1953.
38. — DAVID, BENDA Ph. et KLEIN F. — Traitement de l'état de mal épileptique par la chlorpromazine. — *Société médicale des Hôpitaux de Paris*, séance du 26 juin 1953.
39. — DECORTIS A. — La stabilisation neuro-végétative et ses éventuelles applications en médecine interne. — *Revue médicale de Liège*, vol. 8, n° 18, 15 septembre 1953.
40. — DECOURT Ph. — Activité narcobiotique de dérivés de la phénothiazine et son importance thérapeutique. — *Académie des Sciences*, séance du 16 mars 1953, in *Compte rendus*, t. 236, n° 11, 1953.
41. — La signification de l'action narcobiotique en biologie générale. Hypothèses sur son mécanisme. — *Société des Sciences naturelles du Maroc*, 5 mai 1953.
42. — Vrais et faux ganglioplégiques. Inconvénients d'une terminologie défectueuse. — *Journée de Thérapeutique de Paris*, 14 octobre 1953.
43. — Conceptions physiologiques nouvelles sur l'organisation des fonctions nerveuses. — *Société de pathologie comparée*, séance du 10 novembre 1953.
44. — Sur le mode d'action de la chlorpromazine dans les formations encéphaliques. — *Société de pathologie comparée*, séance du 10 novembre 1953.
45. — DECOURT Ph., ANGUERA G. et GRENAT R. — Etude de l'action narcobiotique sur des procordés et des poissons. Etablissement d'une liaison entre les concentrations actives sur les organismes unicellulaires et les posologies actives chez les mammifères. — *Revue de pathologie générale et comparée*, février 1954, n° 655.
46. — DECOURT Ph. et ANGUERA G. — Recherche et mesure de l'action narcobiotique sur les infusoires. — *Académie des Sciences*, séance du 8 avril 1953, in *Compte rendus*, t. 236, n° 14.
47. — DECOURT Ph., ANGUERA G. et GRENAT R. — Effet de l'action narcobiotique sur le développement de l'œuf d'oursin. — *Académie des Sciences*, séance du 8 juin 1953, in *compte rendus*, t. 236, n° 23.
48. — DECOURT Ph. et GRENAT R. — Action narcobiotique et fermentation alcoolique du glucose. — *Société de Biologie*, séance du 21 novembre 1953.

49. — DECOURT Ph., BRUNAUD M. et BRUNAUD S. — Etude expérimentale de la prétendue action ganglioplégique de la chlorpromazine (4560 R.P.). — *Société de Biologie*, séance du 17 octobre 1953.
50. — Action d'un narcobiotique (chlorpromazine) sur la température centrale des animaux homéothermes soumis à des températures ambiantes supérieures, égales ou inférieures à leur température centrale normale. — *Société de Biologie*, séance du 17 octobre 1953.
51. — DECOURT Ph., GASTAL R. et GRENAT R. — Etude de l'action narcobiotique sur les germes microbiens. — *Académie des Sciences*, séance du 2 novembre 1953.
52. — DECOURT Ph. — Thérapeutique narcobiotique et Hibernation artificielle. — *Presse médicale*, 2 juin 1954, 62, n° 40.
53. — DELAY J. et DENIKER P. — Réactions biologiques observées au cours du traitement par le chlorhydrate de diméthylamino propyl. — N Chloro-phénotiazine (4560 R.P.). — 50^e Congrès des Médecins Aliénistes et Neurologistes de France et des Pays de Langue Française, 21-27 juillet 1952.
54. — DIDIER R., Mme MINGUET et ZANA (de Tunis). — Le 4560 R.P. dans le traitement des états laryngés. — *Réunion lyonnaise de Pédiatrie*, séance du 13 décembre 1953.
55. — DIDIER R. et Mme MINGUET. — Essais de traitements par le 4560 R.P. — *Tunisie médicale*, n° 9, 1953.
56. — DIDIER R., MINGUET, MINGUET J. et SAMANA. — Le 4560 R.P. (Largactil) dans le Traitement des dyspepsies aiguës du nourrisson. — *Société des Sciences médicales de Tunisie*, séance du 30 octobre 1953.
57. — DIETMANN K. — Végétative Ganglienblockade und Künstlicher Winterschlaf. — *Niederrheinische Gesellschaft für Natur und Heilkunde*, Bonn, 13 janvier 1953.
58. — DUCOMMUN P. — Prévention de l'arthrite expérimentale par des associations médicamenteuses. — *Praxis*, n° 30, 24 juillet 1952.
59. — FOUQUES M. — De l'Hibernation artificielle aux cures de neuroplégie. — *Thèse*, Bordeaux 1953.
60. — FOURNEL J. — Action du chlorhydrate de (dyméthylamino-3 propyl) — 10 chlorophénothiazine sur le choc hémorragique expérimental du chien. — *Comptes rendus de la Société de Biologie*, t. 146, n° 7, 8 avril 1952.
61. — FOURNIER N. — A propos des propriétés pharmacodynamiques du Largactil ou 4560 R.P. — *Thèse*, Montpellier 1953.
62. — Pharmacoradiographie gastro-intestinale. Effets de la chlorpromazine (4560 R.P. — Largactil) sur le tractus digestif. — *Languedoc Médical*, t. 36, n° 5, septembre-octobre 1953.

63. — GALUP J. — De l'emploi du Largactil dans la thérapeutique d'urgence de certaines crises d'asthme. — *Cahiers médicaux d'Auvergne*, n° 8, octobre 1953.
64. — GAMBS A. — Essai d'application de la chlorpromazine en cures prolongées au traitement de diverses affections mentales. — *Thèse*, Lyon, 1954
65. — GEORGES G. — Couple hypophyso-surrénalien et hibernation. — *Anesthésie et Analgésie*, t. 10, n° 3, septembre 1953.
66. — GOMEZ F. et GELIN. — Broncho-pneumonie coquelucheuse hyperthermique traitée avec succès par l'hibernation. — *Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, n° 17 et 18, 1953.
67. — GRASSET, J. LABORIT, H. MALINAS, GAUTHIER R. et GRÉGOIRE M. — Une observation d'hibernation au cours d'une crise d'éclampsie grave. Guérison. Enfant vivant. — *Gynécologie et Obstétrique*, t. 5, n° 2, 1953.
68. — HAUPT H. et NAGEL W. — Über die Anwendung der vegetativen Ganglienblockade mit Phénothiazinabkömmlingen. — *Monatschrift für Kinderheilkunde*, 1953.
69. — HAZARD J. — Répercussions cardiaques de l'hibernation artificielle. — *Semaine des Hôpitaux de Paris*, n° 72, 22 novembre 1953.
70. — HEUYER, GIRAUD et GALIBERT. — Traitement de l'excitation psycho-motrice chez l'enfant par le 4560 R.P. — *Archives Françaises de Pédiatrie*, t. 10, n° 9, 1953.
71. — JACQUELIN A., ROMAN M., MAROLLEAU M. L. et ALBOUY R. — L'ictus laryngé, manifestation para-asthmaticque. — *Monde Médical*, n° 982, août-septembre-octobre 1953.
72. — JAMBON M., BERTRAND L., SALVAING J., BARJON P. et MIMRAN R. — Tétanos grave de l'enfant guéri après hibernation artificielle prolongée pendant sept jours. — *Montpellier Médical*, t. 41-42, n° 8, octobre 1952.
73. — JAMBON M., BERTRAND L., SALVAING J., RIBSTEIN M. et FOURNIER N. — Remarquable efficacité de la chlorpromazine (4560 R.P.) dans l'encéphalite des maladies infectieuses du nourrisson. — *Société des Sciences Médicales de Montpellier*, séance du 13 février 1953.
74. — JAMBON M., BERTRAND L., SALVAING J. et RIBSTEIN M. — Les possibilités de la thérapeutique neuroplégique dans les encéphalites des maladies infectieuses du jeune enfant. Essai de la chlorpromazine (4560 R.P.) — *Société de Pédiatrie de Montpellier*, séance du 8 mars 1953.
75. — JAULMES G., LABORIT H. et BÉNITTE A. — Prévention du choc hémorragique par l'hypothermie associée à la stabilisation neuro-végétative. — *Académie des Sciences*, séance du 14 janvier 1952, in *Comptes rendus*, t. 234, n° 3, 1952.

76. — JAULMES C., DELGA J. et RICHARD S. — Intoxication cyanhydrique chez le chien soumis à l'hypothermie associée à la neuroplégie. — *Comptes rendus de la Société de Biologie*, t. 147, n^{os} 13-14, juillet 1953.
77. — JOSEPH R. — Le traitement des toxicoses du nourrisson. — *La Vie médicale*, n^o 8, août 1953.
78. — JOSEPH R. et ALISON F. — Premiers résultats de l'hibernation chez le nourrisson à l'Hôpital Saint-Vincent-de-Paul. — *IV^{es} Journées d'études et d'information sur le nouveau-né et le nourrisson*, Paris, 19-20 octobre 1953.
79. — JUSTER E. — Pelade, constitution dystrophique, troubles du caractères et de l'émotivité. — *Bulletin de la Société de Dermatologie et Syphiligraphie*, n^o 2, mars-avril 1953.
80. — KOLHER C. et BOURJADE G. — De l'utilisation du 4560 R.P. en neuro-psychiatrie infantile. — *Pédiatrie*, n^o 4, 1954.
81. — LABADIE P. — Les ganglioplégiques. — *Journal de Médecine de Bordeaux*, n^o 10, octobre 1952.
82. — LABORIT H. — Application à la pathologie générale des acquisitions récentes concernant la physio-pathologie artériolo-capillaire. — *Presse Médicale*, n^o 27, 19 avril 1952.
83. — Réaction organique à l'agression et choc. — *Paris, Masson*, Ed. 1952.
84. — Rôle des capillaires dans la pathogénie de la maladie traumatique et du choc. — *Rapport au Congrès d'Angéiologie*, octobre 1952.
85. — LACOMME M. — L'hibernation artificielle en pathologie néo-natale. — *Tunisie Médicale*, n^o 9, 1953. *IV^{es} Journées d'études et d'information sur le nouveau-né et le prématuré*. — Paris, 19-20 octobre 1953.
86. — LACOMME M., LABORIT H., CHABRUN J., BOREAU Th. et DAVID J. — Note sur un essai d'hibernation en thérapeutique néo-natale. — *Gynécologie et Obstétrique*, t. 4, n^o 3 bis, 1952.
87. — LAMBERT, POUGETOUX et BARNAUD. — Accélération de la vitesse de sédimentation au cours des traitements par le Largactil. — *Société de Neuro-Psychiatrie du Sud-Est*, séance du 11 avril 1954.
88. — LAVERGNE (DE) V. et SCHMITT L. — Scarlatine puerpérale maligne. Hibernation. Guérison. — *Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, n^{os} 17 et 18, 1953.
89. — LELONG M., JOSEPH R., VIALATTE J., ALISON F., DAVID G. — L'emploi des médicaments neuroplégiques chez le nourrisson. — *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, séance du 14 mai 1954.
90. — LIAN C., CAHN J. MELON J. M. et DUBRASQUET M. — Hémodynamique cardio-vasculaire sous hibernation artificielle. — *Thérapie*, t. 8, n^o 2, 1953.

91. — LINQUETTE M. — Conceptions et traitements actuels de l'asthme. — *Annales Médico-Chirurgicales du Centre*, n° 1 1953.
92. — MARQUEZY R. A. et DEBRAY P. — Traitement des états neuro-toxiques du nourrisson ou toxicose. Action de la chlorpromazine. — *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, séance du 14 mai 1954.
92. — MARQUZY R. A., SCHRUB J. et LEVEAU I. — Essai de traitement des toxicoses de nourrisson par le 4560 R.P. — *Archives Françaises de Pédiatrie*, t. 10, n° 7, 1953.
94. — MARTIN Cl. — Sur l'hibernation artificielle appliquée au traitement d'un cas très sévère de septicopyohémie à staphylocoques. — *Presse Médicale*, n° 5, 24 janvier 1953.
95. — MEIDINGER et Mlle KOLSKY. — Action comparée d'antihistaminiques et de sympathicolytiques sur les gelures expérimentales par le chlorure d'éthyle. — *Bulletin de la Société de Chimie Biologique*, t. 35, n° 8, 1953.
96. — MINOT G. — L'activité cérébrale pendant l'hibernation artificielle des animaux et de l'homme. — 51^e Congrès des Médecins Aliénistes et Neurologistes de France et des Pays de Langue Française, Pau, 20-26 juillet 1953, *Comptes rendus in Annales Médico-Psychologiques*, t. 2, n° 3, octobre 1953.
97. — MOLLARET P., BASTIN R., POCCIDALO J. J. et BESANÇON Fr. — Premier essai d'hibernation dans le tétanos gravissime. — *Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, n°s 9 et 10, 1952.
98. — MORAND P. et GAY J. L. — Sur l'action inhibitrice présentée par un groupe de dérivés de la phénothiazine vis-à-vis de l'activité cholinestérasique du sérum humain normal. — *Comptes rendus de la Société de Biologie*, t. 147, n°s 15-18, août-septembre 1953.
99. — MOZZICONACCI P. — Essais d'hibernation. — *Journées Pédiatriques, Clinique Médicale des Enfants*, Hôpital des Enfants-Malades, Paris, 1953.
100. — MUNDELEER P. — Hibernation artificielle et hyperglycémie. — *Anesthésie et Analgésie*, t. 10, n° 3, septembre 53.
101. — NEBOUT R. et FORESTIER J. — Hibernation artificielle dans un cas de tétanos. — *Ouest Médical*, n° 8, 25 avril 1953.
102. — NOEL R., COSNIER J. et GENEST L. C. — Influence de l'hibernation artificielle sur le pancréas du rat. — *Congrès des Anatomistes*, Gênes, 1954.
103. — NOTTER A. et BOULEZ N. — Hémorragie méningée grave du nouveau-né, traitée par déconnection. — *Pédiatrie*, n° 4, 1954.
104. — P... — L'hibernation en Pédiatrie. — *Médecine et Hygiène*, n° 248, 15 août 1953.

105. — PEILLET F. — La thérapeutique par le sommeil dans la perspective pavlovienne. — *Thèse*, Lyon 1952.
106. — PELLERAT J. et MURAT M. — Etude des dérivés de la dibenzop-thiazine sur le phénomène de Glaubach. — *Comptes rendus de la Société de Biologie*, t. 147, n° 7, 8 avril 1953.
107. — PENNANEAC'H J., PICARD P., VIALARD L. et NAVARRANNE P. — Encéphalite varicelleuse grave. Hibernation artificielle, guérison, contrôle électro-encéphalo-graphique. — *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, séance du 30 octobre 53.
108. — PERPERE Cl. — Essai du potentialisateur 4560 R.P. dans la crise d'asthme. — *Bulletins et Mémoire de la Société de Médecine de Paris*, n° 9, 1952.
109. — PERUZZO L. et FORNI R. B. — L'azione del Largactil (4560 R.P.) sulla respirazione dei tessuti. — *Minerva Anestesiologica*, n° 10, octobre 1953.
110. — PERUZZO L. et FORNI R. B. — Action de la chlorpromazine (Largactil) sur la respiration des tissus (consommation en oxygène). — *Presse Médicale*, n° 72, 11 novembre 1953.
111. — PIGEAUD H. — Néphropathies gravidiques et éclampsie. Progrès récents dans le domaine de la pathogénie, du pronostic et du traitement. — *Progrès Médical*, n° 19, 10 octobre 1953.
112. — POCIDALO J. J., CATHALA H. P., HIMBERT J. et TARDIEU. Action sur l'excitabilité sympathique du chlorhydrate de diméthylamino propyl — N — chlorophénothiazine (4560 R.P.) — *Compte rendus de la Société de Biologie*, t. 146, n°s 5-6, mars 1952.
113. — POCIDALO J. J. et DAMOISEAU B. — Embolie pulmonaire expérimentale. Inhibiteurs neuro-végétatifs. — *Presse Médicale*, n° 79, 9 décembre 1953.
114. — PUYUELO R., DEVILLA F. et RONFLE G. — Réflexions sur un cas de tétanos céphalique de Rose guéri (action du 4560 R.P.) — *Société Franco-Vietnamienne des Sciences Biologiques*, séance du 29 avril 1953.
115. — REILLY J. et TOURNIER P. — L'action de la chlorpromazine (4560 R.P.) sur l'intoxication typhique expérimentale. — *Académie de Médecine*, séance du 7 juillet 1953, in *Bulletin*, t. 137, n°s 25, 26 et 27, 1953.
116. — REILLY J. et TOURNIER P. — L'irritation neurovégétative expérimentale et ses rapports avec la physiopathologie des syndromes malins. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, séance du 14 mai 1954.
117. — RIEUNAU J. — Hibernation artificielle dans les neuro-toxicoses du nourrisson. — *Anesthésie et Analgésie*, t. 10, n° 3, septembre 1953.
118. — ROGER A. — L'hibernation artificielle dans les encéphalites aiguës graves. — *Thèse Toulouse*, 1953.

119. — ROMAGNY G. et FREDERICH A. — Note sur l'action anti-émétisante du 4560 R.P. chez le nourrisson. — *Lyon Médical*, n° 32, 9 août 1953.
120. — ROSSIER A. et INGA HOLM. — Essais thérapeutiques par le 4560 R.P. chez le prématuré. — *IV^e Journée d'études et d'information sur le nouveau-né et le prématuré*, Paris, 19-20 octobre 1953.
121. — SÉDALLIAN P., CARRON R. et GAILLARD L. — Action du 4560 R.P. dans le traitement symptomatique de la coqueluche. — *Pédiatrie*, n° 4, 1954.
122. — SOREL R. — Technique et résultats de l'hibernation en Pédiatrie. — *La Vie Médicale*, n° 8, août 1953.
123. — SOREL R., BARDIER A., RIEUNAU J., AUBAN H. et DALOUS A. — L'hibernation en Pédiatrie. Premiers résultats. — *Archives Françaises de Pédiatrie*, t. 10, n° 5, 1953.
124. — SOREL R., RIEUNAU-SERRA J. et AUBAN H. — L'hibernation dans les états neuro-toxiques du nourrisson. Premiers résultats. — *Société de Médecine, Chirurgie et Pharmacie de Toulouse*, séance du 25 novembre 1952.
125. — SOREL R., BARDIER A., AUBAN H. et DALOUS A. — Sur un cas d'encéphalite aiguë à forme léthargique traité par hibernation. — *Toulouse Médical*, n° 5, mai 1953.
126. — SOREL R., BARDIER A., RIEUNAU H. et DALOUS A. — L'hibernation en Pédiatrie spécialement dans les syndromes neuro-toxiques du nourrisson et les encéphalites aiguës de l'enfant. — *L'Hôpital*, n° 622, mai 1953, et *Toulouse Médical*, mai 1953.
127. — TARDIEU G. — Est-il bien certain que la méthode dénommée « Hibernation artificielle » soit supérieure à la simple thérapeutique neuroplégique. — *Pressa Médicale* 62, n° 15, 27 février 1954.
128. — TEICHNER Y. — Etude d'un nouveau dérivé de la phénothiazine (chlorpromazine, 4560 R.P.), en dermatologie. — *Thèse*, Lyon 1953.
129. — TERRIER H. — La chlorpromazine (4560 R.P.) anesthésique local. — *Lyon Médical*, n° 41, octobre 1953.
130. — TERZIAN H. — Studio electroencefalografico dell'azione centrale del Largactil (4560 R.R.). — *Rassegna di Neurologia Vegetativa*, 4-5, 1952.
131. — THIEFFRY S., MARTIN C. et LUCET P. — Note sur l'utilisation des ganglioplégiques dans le traitement des poliomyélites hautes par la méthode de Lassen. — *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, séance du 14 mai 1954.
132. — VALLAT J.-N. et LEPETIT. — Intoxication par la chlorpromazine (Largactil) au cours d'une tentative de suicide. — *Société Médicale des Hôpitaux de Bordeaux*, séance du 6 avril 1954.

133. — VALLBONA C. — La invernacion artificial y su empleo en Pediatria. — *Archivos de Pediatria*, n° 18, mai-juin 1953.
134. — VAN EECKHOUTE R. — La chlorhydrate de chloro-3-diméthyl-amino-3-propyl-10 phénothiazine (4560 R.P.). Son action sur le système nerveux et sur le système neuro-végétatif. — *Thèse*, Genève 1953.
135. — VESLOT J., BOY J.-L., PEDRONO J. et WALLON D. — A propos de quatre cas d'hibernation chez le nourrisson. — *Progress Médical*, n° 9, 10 mai 1953.
136. — X... — Etat actuel du traitement des toxicoses du nourrisson. — *Semaine des Hôpitaux*. — *Annales de Pédiatrie*, 30^e année, n° 28-1, 30 avril 1954, p. 1768/p. 43 - 1771/p. 45.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	13
<i>Chapitre Premier.</i> — Etude Pharmacodynamique	15
<i>Chapitre II.</i> — Mode d'action	23
<i>Chapitre III.</i> — Voies et mode d'utilisation	29
<i>Chapitre IV.</i> — Toxicité - Incidents - Accidents	33
<i>Chapitre V.</i> — Utilisation de la Chlorpromazine dans les syndromes neurotoxiques du nourrisson	39
<i>Chapitre VI.</i> — Utilisation de la chlorpromazine dans les hyperthermies	61
<i>Chapitre VII.</i> — Action symptomatique de la Chlorpromazine sur les vomissements.	67
<i>Chapitre VIII.</i> — Action de la Chlorpromazine sur les convulsions de l'enfant	73
<i>Chapitre IX.</i> — Utilisation de la Chlorpromazine dans les syndromes encéphalitiques	75
<i>Chapitre X.</i> — La Chlorpromazine dans la chorée de Seydenham	81
<i>Chapitre XI.</i> — Indications diverses de la Chlorpromazine	85
<i>Chapitre XII.</i> — L'hibernation chez l'enfant	87
CONCLUSIONS	91
BIBLIOGRAPHIE	93

